

## 明 細 書

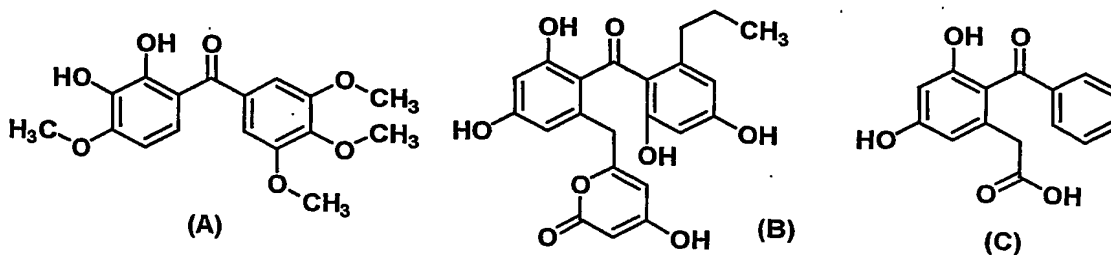
## Hsp90 ファミリー蛋白質阻害剤

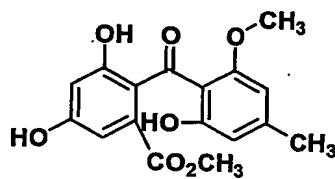
## 技術分野

本発明は、ベンゾイル化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬理的に許容される塩を有効成分として含有するヒートショックプロテイン 90 (Hsp90) ファミリー蛋白質阻害剤に関する。

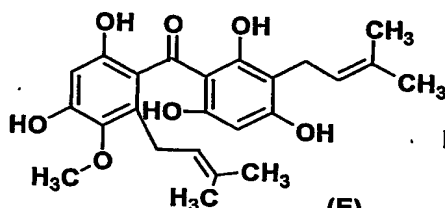
## 背景技術

ベンゾイル化合物のうち、ベンゾフェノンを含む化合物としては、例えば抗腫瘍活性を有する化合物 A (国際公開第 01/81288 号)、HMP-M4 と称される化合物 B [「ジャーナル・オブ・アンチバイオティクス (J. Antibiotics)」, 2002 年, 第 55 巻, p.61-70]、化合物 C [「ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサエティ (J. Am. Chem. Soc.)」, 1971 年, 第 93 巻, p.6708-6709]、好酸球機能阻害活性を有する化合物 D [特開平 8-92082 号公報; 「バイオオーガニック・アンド・メディシナル・ケミストリー・レターズ (Bioorg. & Med. Chem. Lett.)」, 1999 年, 第 9 巻, p.1945-1948]、化合物 E [「テトラヘドロン・レターズ (Tetrahedron Lett.)」, 2002 年, 第 43 巻, p.291-293]、化合物 F [「ジャーナル・オブ・ザ・ケミカル・ソサエティ, パーキン・トランスアクションズ 1 (J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1)」, 1989 年, p.441-448] などが知られている。また、ベンゾフェノンを含む化合物およびそれらの合成法が知られている [例えば特開 2001-39968 号公報; 米国特許第 6125007 号明細書; 「ジャーナル・オブ・ザ・ケミカル・ソサエティ, パーキン・トランスアクションズ 1 (J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1)」, 1977 年, p.2502-2512; 「ジャーナル・オブ・ザ・ケミカル・ソサエティ, パーキン・トランスアクションズ 1 (J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1)」, 1974 年, p.1417-1421; 「ジャーナル・オブ・ザ・ケミカル・ソサエティ (C) (J. Chem. Soc. (C))」, 1971 年, p.3899-3902; 「テトラヘドロン・レターズ (Tetrahedron Lett.)」, 1981 年, 第 22 巻, p.267-270]。

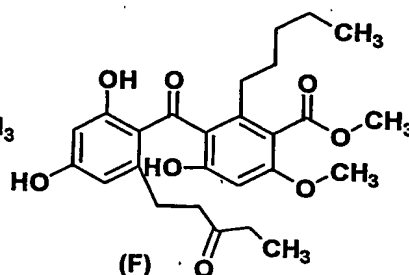




(D)



(E)



(F)

また、ヒートショックプロテイン 90 (Hsp90) ファミリー蛋白質に結合する化合物としては、ゲルダナマイシン (Geldanamycin)、ハービマイシンなどのベンゾキノナンサマイシン系抗生物質およびラディシコール (Radicicol) が知られている [「セル・ストレス&シャペロンズ (Cell Stress & Chaperones)」, 1998 年, 第 3 巻, p.100-108; 「ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (J. Med. Chem.)」, 1999 年, 第 42 巻, p.260-266]。これらの化合物はいずれも Hsp90 ファミリー蛋白質に結合し、Hsp90 ファミリー蛋白質の機能を阻害することにより抗腫瘍活性などの薬理活性を示すと報告されている。したがって、Hsp90 ファミリー蛋白質に結合する化合物は、Hsp90 ファミリー蛋白質または Hsp90 ファミリー蛋白質が結合する蛋白質 (Hsp90 client protein) が関与する疾患の治療薬として有用であると考えられる。

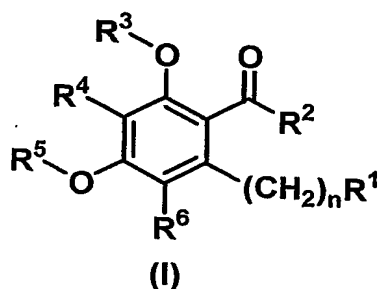
Hsp90 ファミリー蛋白質としては、Hsp90 $\alpha$  蛋白質、Hsp90 $\beta$  蛋白質、grp94、hsp75/TRAP1 などが知られている [「ファーマコロジー&セラピューティクス (Pharmacology & Therapeutics)」, 1998 年, 第 79 巻, p.129-168; 「モレキュラー・エンドクリノロジー (Molecular Endocrinology)」, 1999 年, 第 13 巻, p.1435-1448 など]。

#### 発明の開示

本発明の目的は、例えばベンゾイル化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬理的に許容される塩を有効成分として含有する Hsp90 ファミリー蛋白質阻害剤などを提供することにある。

本発明は、以下の(1)~(31)に関する。

#### (1) 一般式(I)



(I)

[式中、n は 0~10 の整数を表し、

$R^1$  は水素原子、ヒドロキシ、シアノ、カルボキシ、ニトロ、ハロゲン、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルカノイルオキシ、置換もしくは非置換の複素環アルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアリールスルホニル、置換もしくは非置換の複素環基、 $CONR^7R^8$  (式中、 $R^7$  および  $R^8$  は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換の複素環アルキルまたは置換もしくは非置換のアロイルを表すか、または  $R^7$  と  $R^8$  が隣接する窒素原子と一緒にあって置換もしくは非置換の複素環基を形成する) または  $NR^9R^{10}$  (式中、 $R^9$  および  $R^{10}$  はそれぞれ前記  $R^7$  および  $R^8$  と同義である) を表し、

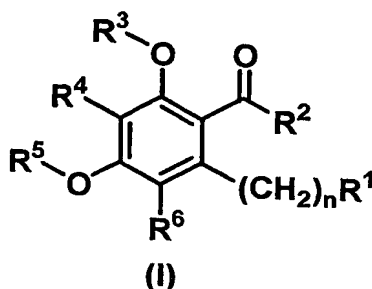
$R^2$  は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表し、

$R^3$  および  $R^5$  は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアラルキルまたは置換もしくは非置換のアロイルを表し、

$R^4$  および  $R^6$  は同一または異なって、水素原子、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキル、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、カルボキシ、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアリールオキシ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、置換もしくは非置換のアラルキルまたは置換もしくは非置換の複素環アルキルを表す]

で表されるベンゾイル化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬理的に許容される塩を有効成分として含有するヒートショックプロテイン 90 (Hsp90) ファミリー蛋白質阻害剤。

## (2) 一般式(I)



(式中、 $n$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ および $R^6$ はそれぞれ前記と同義である)で表されるベンゾイル化合物またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する Hsp90 ファミリー蛋白質阻害剤。

(3)  $R^1$  が水素原子、ヒドロキシ、シアノ、カルボキシ、ニトロ、ハロゲン、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルカノイルオキシ、置換もしくは非置換の複素環アルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアリールスルホニル、 $\text{CONR}^7\text{R}^8$  (式中、 $R^7$ および $R^8$ はそれぞれ前記と同義である) または  $\text{NR}^9\text{R}^{10}$  (式中、 $R^9$ および $R^{10}$ はそれぞれ前記と同義である) である上記(1)または(2)記載の Hsp90 ファミリー蛋白質阻害剤。

(4)  $R^1$  が置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換の複素環アルキル、置換もしくは非置換のアリール、 $\text{CONR}^7\text{R}^8$  (式中、 $R^7$ および $R^8$ はそれぞれ前記と同義である) または  $\text{NR}^9\text{R}^{10}$  (式中、 $R^9$ および $R^{10}$ はそれぞれ前記と同義である) である上記(1)または(2)記載の Hsp90 ファミリー蛋白質阻害剤。

(5)  $R^1$  が  $\text{CONR}^7\text{R}^8$  (式中、 $R^7$ および $R^8$ はそれぞれ前記と同義である) である上記(1)または(2)記載の Hsp90 ファミリー蛋白質阻害剤。

(6)  $R^2$  が置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基である上記(1)~(5)のいずれかに記載の Hsp90 ファミリー蛋白質阻害剤。

(7)  $R^4$  が水素原子、ヒドロキシまたはハロゲンである上記(1)~(6)のいずれかに記載の Hsp90 ファミリー蛋白質阻害剤。

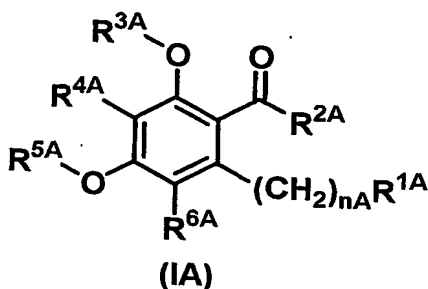
(8)  $R^3$  および  $R^5$  が同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルカノイルまたは置換もしくは非置換のアロイルである上記(1)~(7)のいずれかに記載の Hsp90 ファミリー蛋白質阻害剤。



(9)  $R^3$ 、 $R^4$  および  $R^5$  が水素原子である上記(1)～(6)のいずれかに記載の Hsp90 ファミリー蛋白質阻害剤。

(10)  $R^6$  が水素原子、低級アルキル、ハロゲンまたはアリールである上記(1)～(9)のいずれかに記載の Hsp90 ファミリー蛋白質阻害剤。

(11) 一般式(IA)



[式中、 $nA$  は 1～5 の整数を表し、

$R^{1A}$  は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルコシカルボニル、置換もしくは非置換の複素環アルキル、置換もしくは非置換のアリール、 $CONR^7R^8$  (式中、 $R^7$  および  $R^8$  はそれぞれ前記と同義である) または  $NR^9R^{10}$  (式中、 $R^9$  および  $R^{10}$  はそれぞれ前記と同義である) を表し、

$R^{2A}$  は置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表し、

$R^{3A}$  および  $R^{5A}$  は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアラルキルまたは置換もしくは非置換のアロイルを表し、

$R^{4A}$  は水素原子、ヒドロキシまたはハロゲンを表し、

$R^{6A}$  は水素原子、ハロゲン、シアノ、ニトロ、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキル、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、カルボキシ、置換もしくは非置換の低級アルコシカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアリールオキシ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、置換もしくは非置換のアラルキルまたは置換もしくは非置換の複素環アルキルを表すが、

ただし、

(i)  $R^{3A}$  および  $R^{5A}$  がメチルであり、 $R^{4A}$  および  $R^{6A}$  が水素原子であり、かつ

$-(CH_2)_nAR^{1A}$  が

(a) メトキシカルボニルメチルであるとき、

$R^{2A}$  は 2, 4, 6-トリメトキシ-5-メトキシカルボニル-3-ニトロフェニル、3-シアノ-2, 4, 6-トリメトキシフェニル、5-シアノ-2-エトキシ-4, 6-ジメトキシ-3-ニトロフェニル、2, 6-ジメトキシフェニル、2-クロロ-6-メトキシフェニルおよび 2-クロロ-4, 6-ジメトキシ-5-メトキシカルボニル-3-ニトロフェニルから選ばれる基ではなく、

(b) エトキシカルボニルメチルであるとき、

$R^{2A}$  は 2, 4, 6-トリメトキシ-3-メトキシカルボニルフェニルではなく、

(c) N, N-ジメチルアミノメチルであるとき、

$R^{2A}$  はフェニルではなく、

(ii)  $R^{3A}$ 、 $R^{4A}$ 、 $R^{5A}$  および  $R^{6A}$  が水素原子であり、かつ

$-(CH_2)_nAR^{1A}$  が、

(a) 2-(アセトキシメチル)ヘプチル、3-オキソペンチルまたはペンチルであるとき、

$R^{2A}$  は 6-ヒドロキシ-4-メトキシ-3-メトキシカルボニル-2-ペンチルフェニルではなく、

(b) 3-オキソペンチルであるとき、

$R^{2A}$  は 3-ベンジルオキシカルボニル-6-ヒドロキシ-4-メトキシ-2-ペンチルフェニルおよび 3-カルボキシ-6-ヒドロキシ-4-メトキシ-2-ペンチルフェニルから選ばれる基ではなく、

(c) n-プロピルであるとき、

$R^{2A}$  は 2, 4-ジヒドロキシ-6-[ (4-ヒドロキシ-2-オキソピラン-6-イル) メチル ] フェニルではなく、

(iii)  $R^{3A}$  および  $R^{4A}$  が水素原子であり、 $R^{5A}$  がメチルであり、 $R^{6A}$  がメトキシカルボニルであり、かつ  $-(CH_2)_nAR^{1A}$  がペンチルであるとき、

$R^{2A}$  は、6-[ 2-(アセトキシメチル)ヘプチル ]-2, 4-ジヒドロキシフェニル、2, 4-ジヒドロキシ-6-ペンチルフェニルおよび

2, 4-ジヒドロキシ-6-(3-オキソペンチル)フェニルから選ばれる基ではなく、

(iv)  $R^{3A}$  および  $R^{5A}$  がベンジルであり、 $R^{4A}$  および  $R^{6A}$  が水素原子であり、かつ  $-(CH_2)_nAR^{1A}$  が 3-オキソペンチルであるとき、

$R^{2A}$  は 6-ベンジルオキシ-4-メトキシ-3-メトキシカルボニル-2-ペンチルフェニルおよび 6-ベンジルオキシ-3-ベンジルオキシカルボニル-4-メトキシ-2-ペンチルフェニルから選ばれる基ではなく、

(v)  $R^{3A}$  がベンジルであり、 $R^{4A}$  が水素原子であり、 $R^{5A}$  がメチルであり、 $-(CH_2)_nAR^{1A}$  がペンチルであり、かつ  $R^{6A}$  がメトキシカルボニルまたはベンジルオキシカルボニルであるとき、

$R^{2A}$  は 2, 4-ビス (ベンジルオキシ) -6-(3-オキソペンチル)フェニルではなく、

(vi)  $R^{3A}$  および  $R^{4A}$  が水素原子であり、 $R^{5A}$  がメチルであり、 $-(CH_2)_nAR^{1A}$  がペンチルであり、かつ  $R^{6A}$  がカルボキシまたはベンジルオキシカルボニルであるとき、

$R^{2A}$  は 2, 4-ジヒドロキシ-6-(3-オキソペンチル)フェニルではなく、

(vii)  $R^{3A}$ 、 $R^{4A}$  および  $R^{6A}$  が水素原子であり、 $R^{5A}$  が  $n$ -プロピルであり、かつ  $-(CH_2)_nAR^{1A}$  が 5-(1, 1-ジメチルプロピル)-4-(2-ヒドロベンゾトリアゾール-2-イル)-2-ヒドロキシフェニルメチルであるとき、

$R^{2A}$  はフェニルではない]

で表されるベンゾイル化合物またはその薬理学的に許容される塩。

(12)  $R^{2A}$  が置換もしくは非置換の芳香族複素環基、1~3の置換基で置換されたアリールまたはアリールである上記(11)記載のベンゾイル化合物またはその薬理学的に許容される塩。

(13)  $R^{3A}$  および  $R^{5A}$  が同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアロイルまたは置換もしくは非置換の低級アルケニルである上記(11)または(12)記載のベンゾイル化合物またはその薬理学的に許容される塩。

(14)  $R^{3A}$ 、 $R^{4A}$  および  $R^{5A}$  が水素原子である上記(11)または(12)記載のベンゾイル化合物またはその薬理学的に許容される塩。

(15)  $R^{1A}$  が  $CONR^7R^8$  (式中、 $R^7$  および  $R^8$  はそれぞれ前記と同義である) である上記(11)~(14)のいずれかに記載のベンゾイル化合物またはその薬理的に許容される塩。

(16)  $R^{6A}$  が水素原子、低級アルキル、ハロゲンまたはアリールである上記(11)~(15)のいずれかに記載のベンゾイル化合物またはその薬理的に許容される塩。

(17) 上記(11)~(16)のいずれかに記載のベンゾイル化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬理的に許容される塩を有効成分として含有する医薬。

(18) 上記(11)~(16)のいずれかに記載のベンゾイル化合物またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する医薬。

(19) 上記(11)~(16)のいずれかに記載のベンゾイル化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬理的に許容される塩を有効成分として含有する Hsp90 ファミリー蛋白質阻害剤。

(20) 上記(11)~(16)のいずれかに記載のベンゾイル化合物またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する Hsp90 ファミリー蛋白質阻害剤。

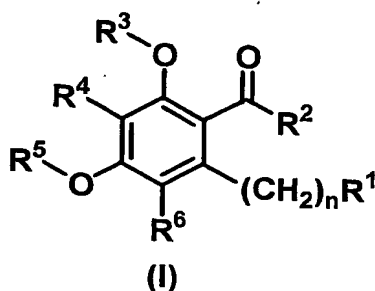
(21) 上記(11)~(16)のいずれかに記載のベンゾイル化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬理的に許容される塩を有効成分として含有する Hsp90 ファミリー蛋白質または Hsp90 ファミリー蛋白質が結合する蛋白質 (Hsp90 client protein) が関与する疾患の治療剤。

(22) 上記(11)~(16)のいずれかに記載のベンゾイル化合物またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する Hsp90 ファミリー蛋白質または Hsp90 ファミリー蛋白質が結合する蛋白質 (Hsp90 client protein) が関与する疾患の治療剤。

(23) 上記(11)~(16)のいずれかに記載のベンゾイル化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬理的に許容される塩を有効成分として含有する抗腫瘍剤。

(24) 上記(11)~(16)のいずれかに記載のベンゾイル化合物またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する抗腫瘍剤。

(25) 一般式(I)

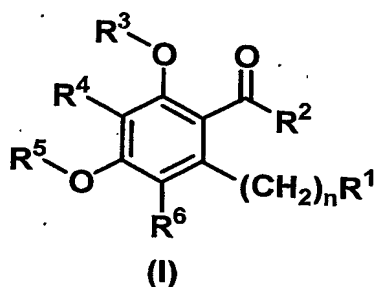


(式中、 $n$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ および $R^6$ はそれぞれ前記と同義である)で表されるベンゾイル化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬理的に許容される塩の有効量を投与することを特徴とするヒートショックプロテイン 90 (Hsp90) ファミリー蛋白質を阻害する方法。

(26) 上記(11)～(16)のいずれかに記載のベンゾイル化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬理的に許容される塩の有効量を投与することを特徴とする Hsp90 ファミリー蛋白質または Hsp90 ファミリー蛋白質が結合する蛋白質 (Hsp90 client protein) が関与する疾患の治療方法。

(27) 上記(11)～(16)のいずれかに記載のベンゾイル化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬理的に許容される塩の有効量を投与することを特徴とする悪性腫瘍の治療方法。

(28) ヒートショックプロテイン 90 (Hsp90) ファミリー蛋白質阻害剤の製造のための一般式(I)



(式中、 $n$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ および $R^6$ はそれぞれ前記と同義である)で表されるベンゾイル化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬理的に許容される塩の使用。

(29) Hsp90 ファミリー蛋白質阻害剤の製造のための上記(11)～(16)のいずれかに記載のベンゾイル化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬理的に許容される塩の使用。

(30) Hsp90 ファミリー蛋白質または Hsp90 ファミリー蛋白質が結合する蛋白質 (Hsp90 client protein) が関与する疾患の治療剤の製造のための上記(11)～(16)のいずれかに記載のベンゾイル化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬理的に許容される塩の使用。

(31) 抗腫瘍剤の製造のための上記(11)～(16)のいずれかに記載のベンゾイル化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬理学的に許容される塩の使用。

一般式(I)または(IA)の各基の定義において、

低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルアミノおよびジ低級アルキルアミノの低級アルキル部分としては、例えば直鎖または分枝状の炭素数 1～8 のアルキルがあげられ、具体的にはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチルなどがあげられる。ジ低級アルキルアミノにおける 2 個の低級アルキル部分は同一でも異なってもよい。

低級アルケニルとしては、例えば直鎖または分枝状の炭素数 2～8 のアルケニルがあげられ、具体的にはビニル、アリル、1-プロペニル、メタクリル、クロチル、1-ブテニル、3-ブテニル、2-ペンテニル、4-ペンテニル、2-ヘキセニル、5-ヘキセニル、2-ヘプテニル、2-オクテニルなどがあげられる。

低級アルキニルとしては、例えば直鎖または分枝状の炭素数 2～8 のアルキニルがあげられ、具体的にはエチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニルなどがあげられる。

低級アルカノイルおよび低級アルカノイルオキシの低級アルカノイル部分としては、例えば直鎖または分枝状の炭素数 1～7 のアルカノイルがあげられ、具体的にはホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、ヘプタノイルなどがあげられる。

シクロアルキルとしては、例えば炭素数 3～8 のシクロアルキルがあげられ、具体的にはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルなどがあげられる。

アリール、アリールスルホニル、アリールオキシおよびアロイルのアリール部分としては、例えば炭素数 6～14 の単環式、二環式または三環式のアリールがあげられ、具体的にはフェニル、インデニル、ナフチル、アントリルなどがあげられる。

アラルキルとしては、例えば炭素数 7～15 のアラルキルがあげられ、具体的にはベンジル、フェネチル、ベンズヒドリル、ナフチルメチルなどがあげられる。

芳香族複素環基としては、例えば窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも 1 個の原子を含む 5 員または 6 員の単環性芳香族複素環基、3～8 員の環が縮合した二環または三環性で窒素原子、酸素原子および

硫黄原子から選ばれる少なくとも 1 個の原子を含む縮環性芳香族複素環基などがあげられ、具体的にはピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、キノリニル、イソキノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、シンノリニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チエニル、フリル、チアゾリル、オキサゾリル、インドリル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、プリニル、ベンゾジオキサニルなどがあげられる。

複素環基および複素環アルキルの複素環基部分としては、例えば前記芳香族複素環基の定義であげた基に加え、脂環式複素環基があげられる。脂環式複素環基としては、例えば窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも 1 個の原子を含む 5 員または 6 員の単環性脂環式複素環基、3~8 員の環が縮合した二環または三環性で窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも 1 個の原子を含む縮環性脂環式複素環基などがあげられ、具体的にはピロリジニル、ピペリジノ、ピペラジニル、ピペラジニル、モルホリノ、モルホリニル、チオモルホリノ、チオモルホリニル、ホモピペリジノ、ホモピペラジニル、ホモピペラジニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロベンゾフラニル、オキソピペラジニル、2-オキソピロリジニルなどがあげられる。

隣接する窒素原子と一緒に形成される複素環基としては、例えば少なくとも 1 個の窒素原子を含む 5 員または 6 員の単環性複素環基(該単環性複素環基は、他の窒素原子、酸素原子または硫黄原子を含んでもよい)、3~8 員の環が縮合した二環または三環性で少なくとも 1 個の窒素原子を含む縮環性複素環基(該縮環性複素環基は、他の窒素原子、酸素原子または硫黄原子を含んでもよい)などがあげられ、具体的にはピロリジニル、ピペリジノ、ピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、ホモピペリジノ、ホモピペラジニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、オキソピペラジニル、2-オキソピロリジニルなどがあげられる。

複素環アルキルのアルキレン部分は、前記低級アルキルの定義から水素原子を一つ除いたものと同義である。

ハロゲンとは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素の各原子を意味する。

置換低級アルキル、置換低級アルコキシ、置換低級アルコキシカルボニル、置換低級アルケニルおよび置換低級アルキニルにおける置換基(A)としては、同一または異なって、例えば置換数 1~3 のヒドロキシ、オキソ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、アミノ、ハロゲン、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、シクロアルキル、低級アルカノイル、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノなどがあげられる。置換基の置換

位置は、特に限定されない。置換基(A)の例示であげたハロゲン、低級アルコキシ、シクロアルキル、低級アルカノイル、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルアミノおよびジ低級アルキルアミノは、それぞれ前記と同義である。置換基(A)の例示であげた置換低級アルコキシにおける置換基としては、同一または異なって、例えば置換数 1~3 のヒドロキシ、ハロゲンなどがあげられ、該ハロゲンは前記と同義である。

置換低級アルカノイル、置換低級アルカノイルオキシ、置換シクロアルキル、置換アリール、置換アリールスルホニル、置換アリールオキシ、置換アラキル、置換アロイル、置換複素環アルキル、置換複素環基、置換芳香族複素環基および隣接する窒素原子と一緒に形成される置換複素環基における置換基(B)としては、同一または異なって、例えば置換数 1~3 のヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、アラキルオキシ、低級アルキルスルホニル、低級アルキルスルファニル、シクロアルキル、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、低級アルカノイル、複素環基、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環アルキルオキシ、置換もしくは非置換の複素環カルボニルアルキルオキシなどがあげられる。置換基の置換位置は、特に限定されない。置換基(B)の例示であげたハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、シクロアルキル、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、低級アルカノイル、複素環基およびアリールは、それぞれ前記と同義であり、低級アルキルスルホニルおよび低級アルキルスルファニルの低級アルキル部分は前記低級アルキルと同義であり、アラキルオキシのアラキル部分は前記アラキルと同義であり、複素環アルキルオキシおよび複素環カルボニルアルキルオキシの複素環基部分およびアルキレンはそれぞれ前記複素環基および前記低級アルキルの定義から水素原子を一つ除いたものと同義である。置換基(B)の例示であげた置換低級アルキル、置換低級アルコキシおよび置換アリールにおける置換基としては、同一または異なって、例えば置換数 1~3 のヒドロキシ、ハロゲン、低級アルコキシ、シアノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノなどがあげられ、該ハロゲン、低級アルコキシ、低級アルキルアミノおよびジ低級アルキルアミノはそれぞれ前記と同義である。置換基(B)の例示であげた置換複素環アルキルオキシおよび置換複素環カルボニルアルキルオキシにおける置換基としては、同一または異なって、例えば置換数 1~3 のヒドロキシ、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、複素環基などがあげられ、ここで示したハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシおよび複素環基はそれぞれ前記と同義である。

以下、一般式(I)で表される化合物を化合物(I)と称する。他の式番号の化合物についても同様である。

化合物(I)のプロドラッグ (prodrug) としては、例えば血液中での加水分



解などのさまざまなメカニズムなどにより *in vivo* で変換されて本発明に係る化合物(I)を生じる化合物があげられ、当業者によく知られた技術[例えば、「ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (J. Med. Chem.)」, 1997 年, 第 40 巻, p.2011-2016; 「ドラッグ・デバロップメント・リサーチ (Drug Dev. Res.)」, 1995 年, 第 34 巻, p.220-230; 「アドバンシス・イン・ドラッグ・リサーチ (Advances in Drug Res.)」, 1984 年, 第 13 巻, p.224-331; バンガード (Bundgaard) 著, 「デザイン・オブ・プロドラッグズ (Design of Prodrugs)」, 1985 年, Elsevier Press など]により特定することができる。

具体的には、化合物(I)がその構造中にカルボキシを有するとき、化合物(I)のプロドラッグとしては、低級アルキル、低級アルカノイルオキシアルキル (例えば、低級アルカノイルオキシメチル、1- (低級アルカノイルオキシ) エチル、1-メチル-1- (低級アルカノイルオキシ) エチルなど)、低級アルコキシカルボニルオキシアルキル (例えば、低級アルコキシカルボニルオキシメチル、1- (低級アルコキシカルボニルオキシ) エチル、1-メチル-1- (低級アルコキシカルボニルオキシ) エチルなど)、N- (低級アルコキシカルボニル) アミノアルキル (例えば、N- (低級アルコキシカルボニル) アミノメチル、1- [N- (低級アルコキシカルボニル) アミノ] エチルなど)、3-フタリジル、4-クロトノラクトニル、γ-ブチロラクトン-4-イル、ジ低級アルキルアミノアルキル、カルバモイルアルキル、ジ低級アルキルカルバモイルアルキル、ピペリジノアルキル、ピロリジノアルキル、モルホリノアルキルなどから選ばれる基により、当該カルボキシの水素原子が置換された化合物などがあげられる。

また、化合物(I)がその構造中にアルコール性のヒドロキシを有するとき、化合物(I)のプロドラッグとしては、低級アルカノイルオキシアルキル、1- (低級アルカノイルオキシ) エチル、1-メチル-1- (低級アルカノイルオキシ) エチル、低級アルコキシカルボニルオキシアルキル、N-低級アルコキシカルボニルアミノアルキル、スクシノイル、低級アルカノイル、α-アミノ低級アルカノイルなどから選ばれる基により、当該ヒドロキシの水素原子が置換された化合物などがあげられる。

また、化合物(I)がその構造中にアミノを有するとき、化合物(I)のプロドラッグとしては、低級アルキルカルボニル、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルカルバモイル、ジ低級アルキルカルバモイルなどから選ばれる基により、当該アミノの 1 個または 2 個の水素原子が置換された化合物などがあげられる。

ここで示した低級アルキル、低級アルコキシカルボニルオキシアルキル、低級アルコキシカルボニルオキシメチル、1- (低級アルコキシカルボニルオキシ) エチル、1-メチル-1- (低級アルコキシカルボニルオキシ) エチル、N- (低級アルコキシカルボニル) アミノアルキル、N- (低級アル

コキシカルボニル) アミノメチル、1- [N- (低級アルコキシカルボニル) アミノ] エチル、ジ低級アルキルアミノアルキル、ジ低級アルキルカルバモイルアルキル、低級アルコキシカルボニルオキシメチル、N-低級アルコキシカルボニルアミノメチル、低級アルキルカルボニル、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルカルバモイルおよびジ低級アルキルカルバモイルの低級アルキル部分は前記低級アルキルと同義であり、ジ低級アルキルアミノアルキル、ジ低級アルキルカルバモイルアルキルおよびジ低級アルキルカルバモイルにおける 2 個の低級アルキル部分は同一でも異なってもよい。

また、ここで示した低級アルカノイルオキシアルキル、低級アルカノイルオキシメチル、1- (低級アルカノイルオキシ) エチル、1-メチルー 1- (低級アルカノイルオキシ) エチル、低級アルカノイルおよび  $\alpha$ -アミノ低級アルカノイルの低級アルカノイル部分は、前記低級アルカノイルと同義である。

また、ここで示した低級アルカノイルオキシアルキル、低級アルコキシカルボニルオキシアルキル、N- (低級アルコキシカルボニル) アミノアルキル、ジ低級アルキルアミノアルキル、カルバモイルアルキル、ジ低級アルキルカルバモイルアルキル、ピペリジノアルキル、ピロリジノアルキルおよびモルホリノアルキルのアルキレン部分は、前記低級アルキルの定義から水素原子をひとつ除いたものと同義である。

これらの化合物(I)のプロドラッグの調製は、化合物(I)から、例えばプロテクトィブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス第三版 (Protective Groups in Organic Synthesis, third edition)、グリーン (T.W.Greene) 著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド (John Wiley & Sons Inc.) (1999 年) などに記載の方法またはそれらに準じた方法により行うことができる。

化合物(I)もしくはそのプロドラッグの薬理学的に許容される塩は、例えば薬理学的に許容される酸付加塩、金属塩、アンモニウム塩、有機アミン付加塩、アミノ酸付加塩などを包含する。

化合物(I)もしくはそのプロドラッグの薬理学的に許容される酸付加塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩などの無機酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩などの有機酸塩があげられ、薬理学的に許容される金属塩としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩などのアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、亜鉛塩などがあげられ、薬理学的に許容されるアンモニウム塩としては、例えばアンモニウム、テトラメチルアンモニウムなどの塩があげられ、薬理学的に許容される有機アミン付加塩としては、例えばモルホリン、ピペリジンなどの付加塩があげられ、薬理学的に許容されるアミノ酸付加塩としては、例えばグリシン、フェニルアラニン、リジン、アスパラギン酸、グルタミン酸などの付加塩があげられる。

Hsp90 ファミリー蛋白質阻害とは、Hsp90 ファミリー蛋白質と Hsp90 ファミリー蛋白質が結合する蛋白質 (Hsp90 client protein) との結合を阻害することを意味する。

Hsp90 ファミリー蛋白質としては、例えば Hsp90 $\alpha$  蛋白質、Hsp90 $\beta$  蛋白質、grp94、hsp75/TRAP1 などがあげられる。

Hsp90 ファミリー蛋白質が結合する蛋白質は、Hsp90 ファミリー蛋白質が結合する蛋白質であればいずれでもよいが、例えば EGFR、Erb-B2、Bcr-Abl、src、raf-1、AKT、Flt-3、PLK、Wee1、FAK、cMET、hTERT、HIF1- $\alpha$ 、変異 p53、エストロゲン受容体、アンドロゲン受容体などがあげられる[「エキスパート・オピニオン・オン・バイオリジカル・セラピー (Expert Opinion on Biological Therapy)」, 2002 年, 第 2 巻, p.3-24]。

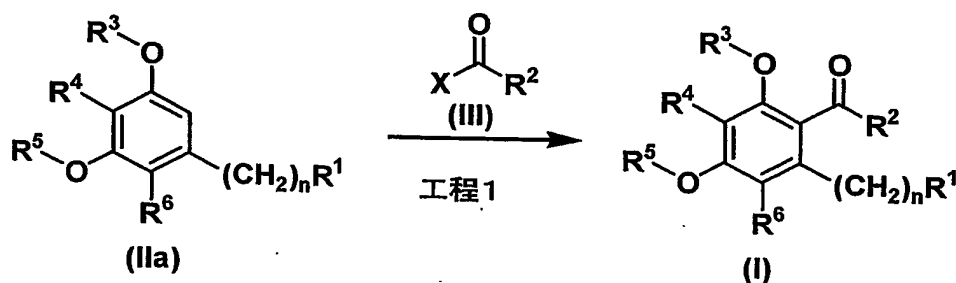
次に、化合物(I)の製造法について説明する。

なお、以下に示した製造法において、定義した基が反応条件下変化するか、または方法を実施するのに不適切な場合、有機合成化学で常用される方法、例えば官能基の保護、脱保護など[例えば、プロテクティブ・グループズ・イン・オーガニック・シンセシス第三版 (Protective Groups in Organic Synthesis, third edition)、グリーン (T.W.Greene) 著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド (John Wiley & Sons Inc.) (1999 年) など] の手段に付すことにより容易に製造を実施することができる。また、必要に応じて置換基導入などの反応工程の順序を変えることもできる。

化合物(I)は、例えば以下に示す製造法 1 ～ 製造法 4 などによって得ることができる。

製造法 1 :

化合物(I)は、例えば以下の工程により製造することができる。



(式中、R<sup>1</sup>～R<sup>6</sup> および n はそれぞれ前記と同義であり、X はヒドロキシまたはハロゲンを表し、該ハロゲンは前記と同義である)

(工程 1)

化合物(I)は、化合物(IIa)と 1～10 当量の化合物(III)とを、酸存在下、不

活性溶媒中で反応させることにより得ることができる。

酸としては、例えば酢酸、トリフルオロ酢酸などの有機酸、三塩化アルミニウム、四塩化チタンなどのルイス酸などがあげられ、化合物(IIa)に対して、好ましくは1~50当量用いられる。

不活性溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルムなどがあげられるが、酢酸、トリフルオロ酢酸などを溶媒として用いることもできる。

反応は、通常-50℃から用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間~24時間行われる。また、1~10当量の無水酢酸、無水トリフルオロ酢酸などを添加することにより、反応を促進することもできる。

なお、原料化合物(IIa)は、公知の方法[例えば、コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ第二版(Comprehensive Organic Transformations, second edition)、ラロック(R. C. Larock)著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド(John Wiley & Sons Inc.) (1999年)など]またはそれらに準じた方法により得ることができる。

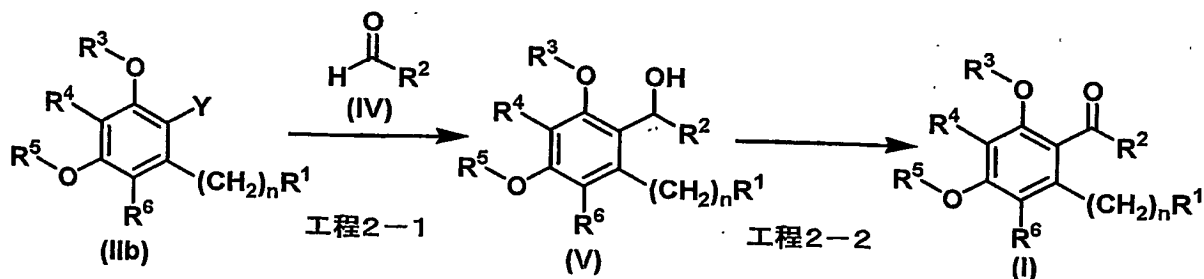
原料化合物(III)は、市販品として、または公知の方法[例えば、コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ第二版(Comprehensive Organic Transformations, second edition)、ラロック(R. C. Larock)著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド(John Wiley & Sons Inc.) (1999年)など]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

また、後述の製造法6に準じた方法により、化合物(IIa)のうちR<sup>6</sup>が水素原子である化合物(IIa-i)から、化合物(IIa)のうちR<sup>6</sup>がR<sup>6a</sup>(式中、R<sup>6a</sup>はR<sup>6</sup>の定義中、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表す)である化合物(IIa-ii)を製造することもできる。

また、上記工程1に準じた方法により、化合物(IIa)のうちR<sup>6</sup>が水素原子である化合物(IIa-i)から、化合物(IIa)のうちR<sup>6</sup>がアセチルである化合物(IIa-iii)を得て、化合物(IIa-iii)を例えばトリフルオロ酢酸中、例えばトリエチルシランなどで処理することにより、化合物(IIa)のうちR<sup>6</sup>がエチルである化合物(IIa-iv)を得ることもできる。

#### 製造法2:

化合物(I)は、例えば以下の工程により製造することもできる。



(式中、 $R^1 \sim R^6$  および  $n$  はそれぞれ前記と同義であり、 $Y$  はハロゲンを表し、該ハロゲンは前記と同義である)

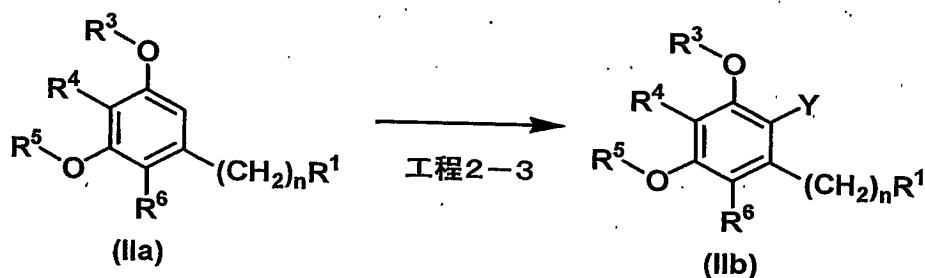
(工程 2-1)

化合物(V)は、化合物(IIb)を不活性溶媒中、1~5 当量の例えば  $n$ -ブチルリチウムなどの強塩基で処理した後、化合物(IV)と反応させることにより得ることができる。

不活性溶媒としては、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフランなどがあげられる。

反応は、通常  $-78 \sim 30^\circ C$  の間の温度で、5 分間~24 時間行われる。

なお、原料化合物(IIb)は市販品として、または公知の方法〔例えば、コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ第二版 (Comprehensive Organic Transformations, second edition)、ラロック (R. C. Larock) 著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド (John Wiley & Sons Inc.) (1999 年) など〕もしくはそれらに準じた方法により得ることができ、例えば以下の工程により製造することもできる。



(式中、 $R^1$ 、 $R^3 \sim R^6$ 、 $n$  および  $Y$  はそれぞれ前記と同義である)

化合物(IIb)は、化合物(IIa)を不活性溶媒中、1~2 当量の例えば  $N$ -ブromoコハク酸イミド、 $N$ -クロロコハク酸イミド、塩素、臭素、ヨウ素などの対応するハロゲン化剤で処理することにより得ることができる。

不活性溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、 $N$ ,  $N$ -ジメチルホルムアミドなどがあげられる。

反応は、通常 0～50℃の間の温度で、5 分間～24 時間行われる。

(工程 2-2)

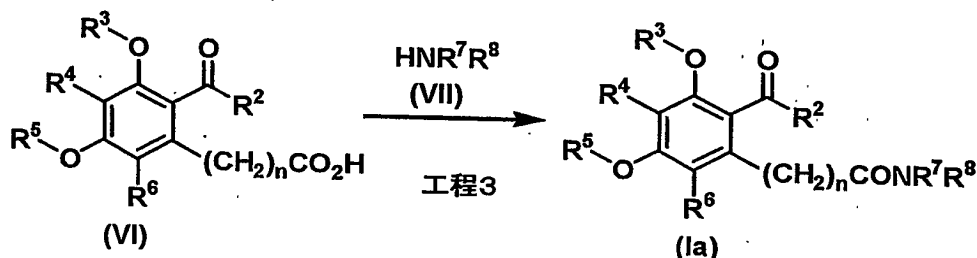
化合物(I)は、化合物(V)を不活性溶媒中、1～10 当量の酸化剤で処理することにより得ることができる。酸化剤としては、例えばクロム酸、二酸化マンガン、二クロム酸ピリジニウム (PDC; pyridinium dichromate)、1-ヒドロキシ-1,2-ベンゾイオドオキソール-3(1H)-オン=1-オキシド (IBX; 1-hydroxy-1,2-benziodoxol-3(1H)-one 1-oxide) などがあげられる。また、この反応はモレキュラーシーブスの存在下で行ってもよい。

不活性溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、アセトン、酢酸エチル、ジメチルスルホキシドなどがあげられる。

反応は、通常 0℃から用いる溶媒の沸点の間の温度で、5 分間～24 時間行われる。

製造法 3 :

化合物(I)のうち、 $R^1$  が  $\text{CONR}^7\text{R}^8$  である化合物(Ia)は、以下の方法により製造することもできる。



(式中、 $R^2 \sim R^8$  および  $n$  はそれぞれ前記と同義である)

(工程 3)

化合物(Ia)は、化合物(VI)と化合物(VII)との縮合反応により得ることができる。

例えば、化合物(VI)を溶媒中、例えば1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、N-ヒドロキシコハク酸イミドなどの活性化剤および縮合剤存在下、化合物(VII)と反応させることにより化合物(Ia)を得ることができる。また、必要に応じて1～20 当量の塩基を添加して反応を行うことも可能である。通常、化合物(VI)に対して、縮合剤、活性化剤および化合物(VII)は1～20 当量用いられ、反応は-20℃から用いる溶媒の沸点の間の温度で、1 分間～24 時間行われる。

溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸イソブチルなどのエステル類、エ

ーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサンなどのエーテル類、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピペリドン、これらの混合溶媒などがあげられる。

縮合剤としては、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩、ポリマーバウンド-1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド、トリフェニルホスフィンオキシド・トリフルオロメタンスルホン酸無水物などがあげられる。

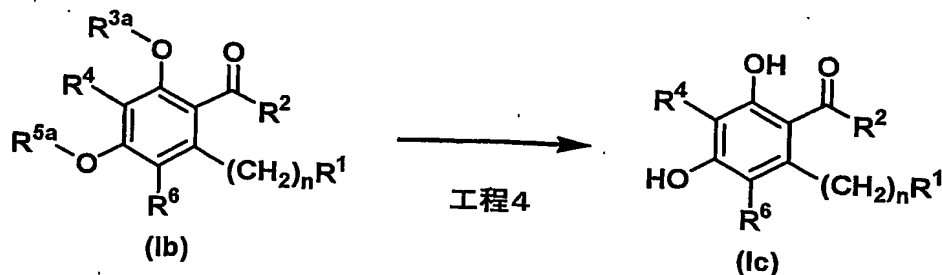
塩基としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリンなどのアルキルアミン類、ピリジン、ルチジン、コリジン、4-ジメチルアミノピリジンなどのピリジン類、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウムなどのアルカリ金属炭酸塩、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウムなどのアルカリ金属水酸化物などがあげられる。

また、化合物(VI)をあらかじめ活性化剤で処理してから反応に用いること、または常法に従って、化合物(VI)のカルボキシル基を酸塩化物、酸臭化物、p-ニトロフェノキシカルボニル、ペンタフルオロフェノキシカルボニル、ペンタフルオロチオフェノキシカルボニルなどの反応性の高い基に変換してから反応に用いることもできる。

なお、原料化合物(VI)は製造法1、製造法2、公知の方法〔例えば、「ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサエティー(J. Am. Chem. Soc.)」, 1971年, 第93巻, p.6708-6709など〕またはそれらに準じた方法により得ることができ、原料化合物(VII)は市販品としてまたは公知の方法〔例えば、コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ第二版(Comprehensive Organic Transformations, second edition)、ラロック(R. C. Larock)著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド(John Wiley & Sons Inc.) (1999年)など〕もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

#### 製造法4:

$R^3$  および  $R^5$  が水素原子である化合物(Ic)は、 $R^3$  が  $R^{3a}$  (式中、 $R^{3a}$  は前記  $R^3$  の定義中、水素原子を除いたものと同義である) であり、 $R^5$  が  $R^{5a}$  (式中、 $R^{5a}$  は前記  $R^5$  の定義中、水素原子を除いたものと同義である) である化合物(Ib)から、以下の工程によって製造することもできる。



(式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^{3a}$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^{5a}$ 、 $\text{R}^6$  および  $n$  はそれぞれ前記と同義である)  
(工程 4)

化合物(Ic)は、化合物(Ib)を例えばジクロロメタンなどの不活性溶媒中、例えば三臭化ホウ素、三塩化ホウ素、三フッ化ホウ素、三塩化アルミニウム、四塩化チタンまたはそれらの錯体などのルイス酸で処理することにより得ることができる。通常、化合物(Ib)に対して、ルイス酸は1～20当量用いられ、反応は $-78^\circ\text{C}$ から用いる溶媒の沸点の間の温度で、1分間～24時間行われる。

また、化合物(Ib)のうち、 $\text{R}^{3a}$  および  $\text{R}^{5a}$  がアシルである化合物(Ib-i)からは、化合物(Ib-i)を不活性溶媒中、例えばビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリドなどのパラジウム錯体とギ酸アンモニウムなどのギ酸塩、例えばトリブチルスズヒドリドなどの典型金属水素化物、例えばモルホリンなどの二級アミン、例えばジメドンなどの活性メチレン化合物などの求核剤で処理することにより化合物(Ic)を得ることもできる。

不活性溶媒としては、テトラヒドロフラン、酢酸、1,4-ジオキサンなどがあげられる。

これらの反応は、通常室温から用いる溶媒の沸点の間の温度で、1分間～24時間行われる。

また、化合物(Ib-i)を、例えば酢酸、ギ酸などの有機酸中またはそれらとテトラヒドロフランの混合溶媒中、例えばトリフェニルホスフィンなどの配位子存在下または非存在下、例えば酢酸パラジウム(II)で処理するか、または例えばテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(II)などのパラジウム錯体、二酸化セレンなどで処理することにより化合物(Ic)を得ることもできる。

これらの反応は、通常室温から用いる溶媒の沸点の間の温度で、1分間～24時間行われる。

また、化合物(Ib)のうち、 $\text{R}^{3a}$  および  $\text{R}^{5a}$  がメトキシメチルである化合物(Ib-ii)からは、化合物(Ib-ii)を溶媒中、例えば塩酸、酢酸などの酸で処理することにより化合物(Ic)を得ることもできる。



溶媒としては、例えば水、メタノール、イソプロピルアルコールなどのプロトン性溶媒、これらと1,4-ジオキサンなどの不活性溶媒との混合溶媒などがあげられる。

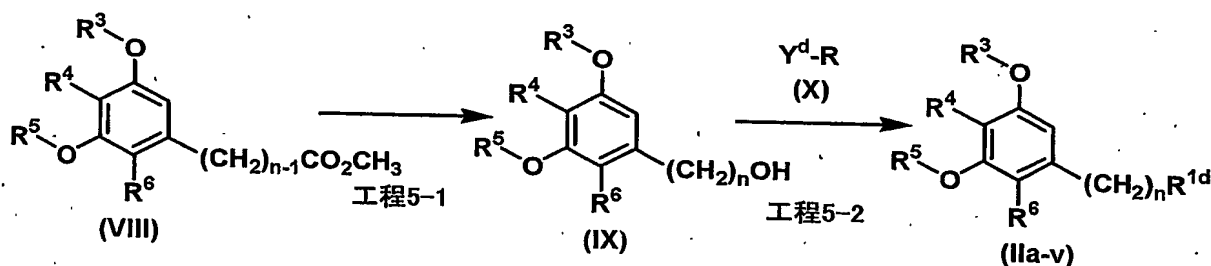
これらの反応は、通常 0℃ から用いる溶媒の沸点の間の温度で、5 分間～24 時間行われる。

また、化合物(Ib)の  $R^{3a}$  と  $R^{5a}$  が異なる場合には、上記の方法を適宜組み合わせることにより目的とする化合物(Ic)を得ることもでき、化合物(I)のうち、 $R^3$  と  $R^5$  のどちらか一方が水素原子である化合物(Id)は、化合物(Ib)から上記の方法において例えば試薬の当量数、反応温度などを調整することにより得ることができる。

なお、原料化合物(Ib)は、製造法 1、製造法 2 もしくは公知の方法〔例えば、コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ第二版 (Comprehensive Organic Transformations, second edition)、ラロック (R. C. Larock) 著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド (John Wiley & Sons Inc.) (1999 年) など〕またはそれらに準じた方法により得ることができる。

#### 製造法 5 :

製造法 1 または 2 で原料として使用される化合物(IIa)のうち、 $R^1$  が置換もしくは非置換の低級アルコキシである化合物(IIa-v)は、以下の方法により製造することもできる。



(式中、 $R^3 \sim R^6$  および  $n$  はそれぞれ前記と同義であり、 $Y^d$  は前記  $Y$  と同義であり、 $R$  は置換もしくは非置換の低級アルキルを表し、 $R^{1d}$  は置換もしくは非置換の低級アルコキシを表し、該低級アルキルおよび低級アルコキシはそれぞれ前記と同義であり、該置換低級アルキルおよび置換低級アルコキシにおける置換基は前記置換低級アルキルにおける置換基と同義である)

#### (工程 5-1)

化合物(IX)は、化合物(VIII)を不活性溶媒中、1～5 当量の例えば水素化イソブチルアルミニウム、水素化リチウムアルミニウムなどの還元剤で処理することにより得ることができる。

不活性溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、トルエン、ジクロロメ

タンなどがあげられる。

反応は、通常 $-78^{\circ}\text{C}$ から用いる溶媒の沸点の間に、5分間～24時間行われる。

なお、原料化合物(VIII)は、製造法1、製造法2もしくは公知の方法〔例えば、コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ第二版 (Comprehensive Organic Transformations, second edition)、ラロック (R. C. Larock) 著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド (John Wiley & Sons Inc.) (1999年) など〕またはそれらに準じた方法により得ることができる。

#### (工程5-2)

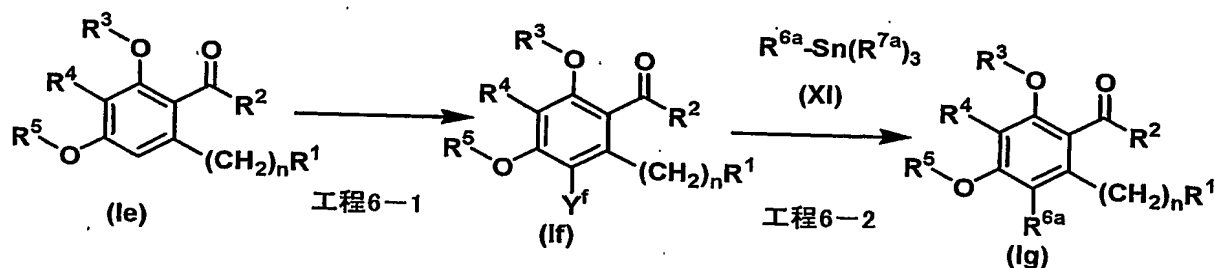
化合物(IIA-V)は、化合物(IX)を不活性溶媒中、1～5当量の例えば水素化ナトリウムなどで処理した後、1～5当量の化合物(X)と反応させることにより得ることができる。

不活性溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、ジクロロメタン、N, N-ジメチルホルムアミドなどがあげられる。

反応は、通常 $0^{\circ}\text{C}$ から用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～24時間行われる。

#### 製造法6:

化合物(I)のうち、 $\text{R}^6$ がハロゲンである化合物(I<sub>f</sub>)または $\text{R}^6$ が $\text{R}^{6a}$  (式中、 $\text{R}^{6a}$ は前記と同義である)である化合物(I<sub>g</sub>)は、以下の方法により製造することもできる。



(式中、 $\text{R}^1 \sim \text{R}^5$ 、 $\text{R}^{6a}$ および $n$ はそれぞれ前記と同義であり、 $\text{Y}^f$ は前記 $\text{Y}$ と同義であり、 $\text{R}^{7a}$ は低級アルキルを表し、該低級アルキルは前記と同義である)

#### (工程6-1)

化合物(I<sub>f</sub>)は、化合物(Ie)を不活性溶媒中、1～2当量の例えばN-ブロモコハク酸イミド、N-クロコハク酸イミド、塩素、臭素、ヨウ素などの対応するハロゲン化剤で処理することにより得ることができる。

不活性溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、N, N-ジメチルホルムアミドなどがあげられる。

反応は、通常 0～50℃の間の温度で、5 分間～24 時間行われる。

なお、原料化合物(Ie)は、製造法 1～4 もしくは公知の方法 [例えば、コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ第二版 (Comprehensive Organic Transformations, second edition)、ラロック (R. C. Larock) 著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド (John Wiley & Sons Inc.) (1999 年) など] またはそれらに準じた方法により得ることができる。

(工程 6-2)

化合物(Ig)は、化合物(If)を不活性溶媒中、0.01～1 当量の例えばビス(トリ-オ-トリルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリドなどの存在下、1～5 当量の化合物(XI)と反応させ、必要に応じて例えば塩酸などの酸で処理することにより得ることができる。

不活性溶媒としては、例えば 1, 2-ジメトキシメタン、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、クロロホルム、トルエン、これらの混合溶媒などがあげられる。

反応は、通常 50℃から用いる溶媒の沸点の間の温度で、5 分間～24 時間行われる。

なお、原料化合物(XI)は、市販品としてまたは公知の方法 [例えば、コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ第二版 (Comprehensive Organic Transformations, second edition)、ラロック (R. C. Larock) 著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド (John Wiley & Sons Inc.) (1999 年) など] に記載の方法もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

また、化合物(I)は上記の製造法以外にも、例えば国際公開第 01/81288 号；特開平 8-92082 号公報；特開 2001-39968 号公報；米国特許第 6125007 号明細書；「ジャーナル・オブ・アンチバイオティクス (J. Antibiotics)」, 2002 年, 第 55 巻, p.61-70；「ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサエティ (J. Am. Chem. Soc.)」, 1971 年, 第 93 巻, p.6708-6709；「バイオオーガニック・アンド・メディシナル・ケミストリー・レターズ (Bioorg. & Med. Chem. Lett.)」, 1999 年, 第 9 巻, p.1945-1948；「テトラヘドロン・レターズ (Tetrahedron Lett.)」, 2002 年, 第 43 巻, p.291-293；「ジャーナル・オブ・ザ・ケミカル・ソサエティ, パーキン・トランスアクションズ 1 (J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1)」, 1989 年, p.441-448；「ジャーナル・オブ・ザ・ケミカル・ソサエティ, パーキン・トランスアクションズ

ンズ 1 (J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1) 」, 1977 年, p.2502-2512 ; 「ジャーナル・オブ・ザ・ケミカル・ソサエティ(C) (J. Chem. Soc.(C)) 」, 1971 年, p.3899-3902 ; 「ジャーナル・オブ・ザ・ケミカル・ソサエティ, パーキン・トランスアクションズ 1 (J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1) 」, 1974 年, p.1417-1421 ; 「テトラヘドロン・レターズ (Tetrahedron Lett.) 」, 1981 年, 第 22 巻, p.267-270 などに記載の方法またはそれらに準じた方法により得ることもできる。

さらに、化合物(I)、原料化合物および中間体化合物における各官能基の変換および置換基に含まれる官能基の変換は、公知の方法〔例えば、コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ第二版 (Comprehensive Organic Transformations, second edition)、ラロック (R. C. Larock) 著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド (John Wiley & Sons Inc.) (1999 年) など〕またはそれらに準じた方法によって行うことができる。

上記の方法などを適宜組み合わせて実施することにより、所望の位置に所望の官能基を有する化合物(I)を得ることができる。

上記各製造法における中間体および目的化合物は、有機合成化学で常用される分離精製法を適当に組み合わせて、例えば濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィーなどに付して単離精製することができる。また、中間体においては特に精製することなく次の反応に供することも可能である。

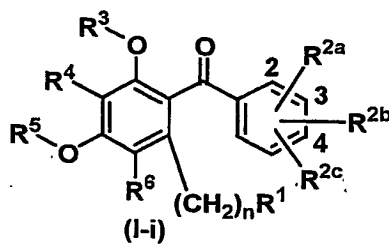
化合物(I)の中には、幾何異性体、光学異性体などの立体異性体が存在し得るものもあるが、これらを含め、全ての可能な異性体およびそれらの混合物を、本発明の Hsp90 ファミリー蛋白質阻害剤に使用することができる。

化合物(I)の塩を取得したい場合には、化合物(I)の塩が得られるときはそのまま精製すればよく、また化合物(I)が遊離の形で得られるときは化合物(I)を適当な溶媒に溶解または懸濁し、酸または塩基を加えて塩を形成させればよい。

また、化合物(I)およびその薬理学的に許容される塩は、水または各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、それら付加物も本発明の Hsp90 ファミリー蛋白質阻害剤に使用することができる。

本発明によって得られる化合物(I)の具体例を第 1 表および第 2 表に示す。

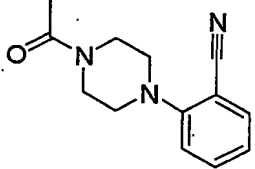
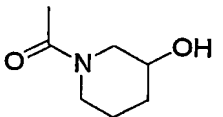
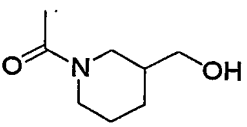
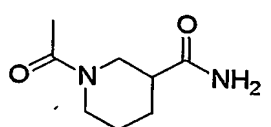
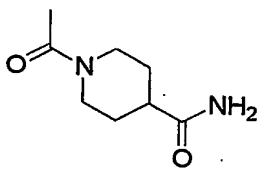
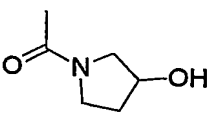
なお、表中の Ph はフェニルを表し、R<sup>2a</sup>、R<sup>2b</sup> および R<sup>2c</sup> における基の前に記載した数字は、フェニル上のそれぞれの置換位置を表す。



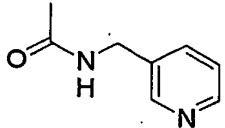
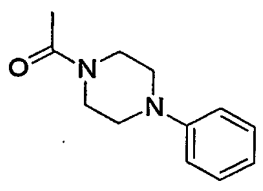
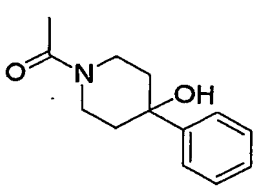
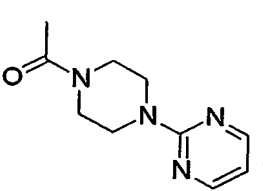
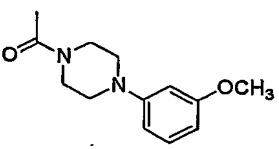
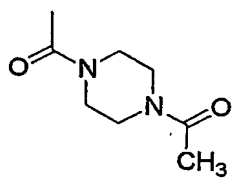
第 1 表

化合物	R <sup>1</sup>	n	R <sup>2a</sup>	R <sup>2b</sup>	R <sup>2c</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>
1	OCH <sub>3</sub>	2	H	H	H	H	H	H	H
2	OCH <sub>3</sub>	2	H	H	H	H	H	H	Br
3	OCH <sub>3</sub>	2	H	H	H	H	H	H	Ph
4	OCH <sub>3</sub>	2	H	H	H	H	H	H	COCH <sub>3</sub>
5	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	1	H	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
6	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	1	3-OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
7	OCH <sub>3</sub>	2	H	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
8	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	1	4-OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
9	OCH <sub>3</sub>	2	4-OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
10	CON(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	1	4-OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
11	OCH <sub>3</sub>	2	4-NO <sub>2</sub>	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
12	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	2	4-OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
13	CON(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH) <sub>2</sub>	1	4-OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
14	CON(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	1	4-OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
15	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	1	4-OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	I
16		1	4-OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>

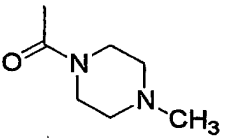
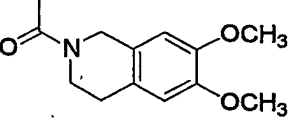
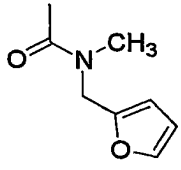
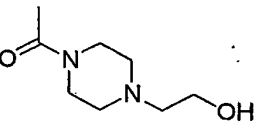
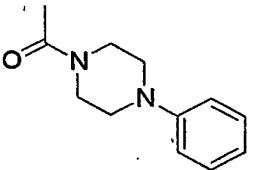
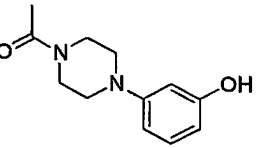
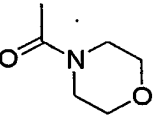
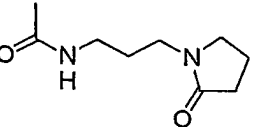
第 1 表 続き

化合物	R <sup>1</sup>	n	R <sup>2a</sup>	R <sup>2b</sup>	R <sup>2c</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>
17		1	4-OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
18	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	1	4-OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	H
19	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	1	4-OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	H
20	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	1	4-OH	H	H	H	H	H	H
21		1	4-OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
22		1	4-OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
23		1	4-OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
24		1	4-OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
25		1	4-OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
26	CON(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> OH	1	4-OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
27	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	1	4-OCH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H

第 1 表 続き

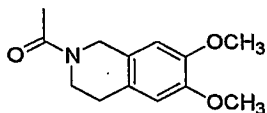
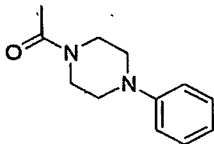
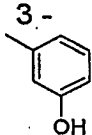
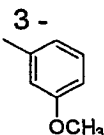
化合物	R <sup>1</sup>	n	R <sup>2a</sup>	R <sup>2b</sup>	R <sup>2c</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>
28		1	4-OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
29	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	1	3-OCH <sub>3</sub>	4-OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
30		1	4-OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
31		1	4-OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
32		1	4-OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
33	CON(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	1	4-OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
34	OCH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> OH	2	2-F	4-OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
35		1	4-OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
36		1	4-OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>

第 1 表 続き

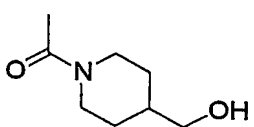
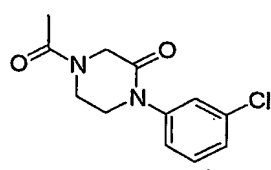
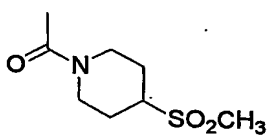
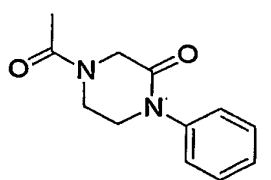
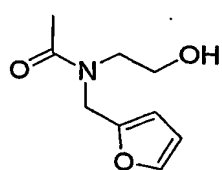
化合物	R <sup>1</sup>	n	R <sup>2a</sup>	R <sup>2b</sup>	R <sup>2c</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>
37		1	4-OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
38		1	4-OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
39		1	4-OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
40		1	4-OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
41		1	3-OCH <sub>3</sub>	4-OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
42	CON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	1	4-OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
43		1	4-OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
44		1	4-OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
45		1	4-OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>



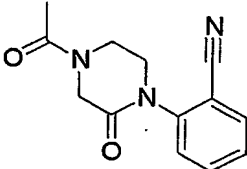
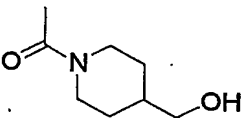
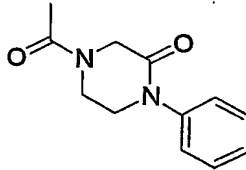
第 1 表 続き

化合物	R <sup>1</sup>	n	R <sup>2a</sup>	R <sup>2b</sup>	R <sup>2c</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>
46	OCH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> OH	2	4-OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
47	CONHCH(CH <sub>2</sub> OH) <sub>2</sub>	1	4-OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
48	CONHCCH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> OH) <sub>2</sub>	1	4-OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
49	CON(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH) <sub>2</sub>	1	3-OCH <sub>3</sub>	4-OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
50	CON(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH) <sub>2</sub>	1	4-F	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
51	OCH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> OH	2	3-OCH <sub>3</sub>	4-OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
52	OCH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> OH	2	3-F	4-OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
53	OCH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> OH	2	3-OCH <sub>3</sub>	4-OCH <sub>3</sub>	5-OCH <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
54		1	4-F	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
55		1	4-OH	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
56	CON(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	1	3-OCH <sub>3</sub>	4-OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
57	OCH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> OH	2	3-Cl	4-F	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
58	OCH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> OH	2		4-OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
59	OCH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> OH	2		4-OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>

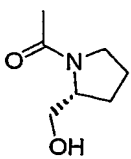
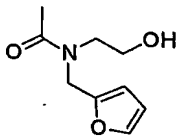
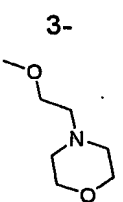
第 1 表 続き

化合物	R <sup>1</sup>	n	R <sup>2a</sup>	R <sup>2b</sup>	R <sup>2c</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>
60	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	2	4-OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
61		1	4-OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
62	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	2	H	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
63	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	2	3-OH	4-OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
64		1	4-OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
65	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	2	4-OCHF <sub>2</sub>	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
66	CON(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH)CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	1	4-F	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
67		1	4-OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
68		1	4-OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
69		1	4-OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>

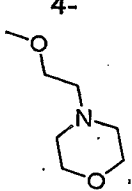
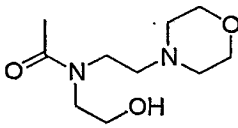
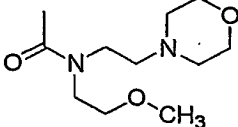
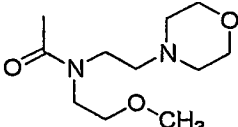
第 1 表 続き

化合物	R <sup>1</sup>	n	R <sup>2a</sup>	R <sup>2b</sup>	R <sup>2c</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>
75		1	H	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
76	CON(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH) <sub>2</sub>	1	H	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
77	CON(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	1	H	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
78		1	H	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
79	CON(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	1	3-OH	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
80	CON(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH) <sub>2</sub>	1	4-OH	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
81	CON(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH)CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	1	4-OH	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
82		1	4-F	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
83	CON(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH) <sub>2</sub>	1	3-OH	4-OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
84	CON(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	1	3-OH	4-OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
85	CON(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH) <sub>2</sub>	1	3-F	4-OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
86	CON(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	1	3-F	4-OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
87	CON(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH) <sub>2</sub>	1	4-OCF <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
88	CON(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	1	4-OCF <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
89	CON(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	1	3-OH	4-OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>

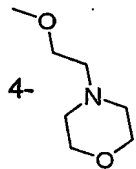
第 1 表 続き

化合物	R <sup>1</sup>	n	R <sup>2a</sup>	R <sup>2b</sup>	R <sup>2c</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>
90	CON(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH) <sub>2</sub>	1	4-OCHF <sub>2</sub>	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
91	CON(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	1	4-OCHF <sub>2</sub>	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
92	CON(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH) <sub>2</sub>	1	3-OH	4-CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
93	CON(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	1	3-OH	4-CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
94	CON(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	1	4-OCF <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
95	CON(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	1	4-SCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
96	CON(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH) <sub>2</sub>	1	4-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
97	CON(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	1	4-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
98		1	4-OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
99	CON(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	1	3-OCH <sub>3</sub>	4-OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
100		1	3-OCH <sub>3</sub>	4-OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
101	CON(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	1	4-OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
102	CON(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	1	3-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -OH	4-OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
103	CON(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	1	3-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>	4-OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
104	CON(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	1		4-OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>

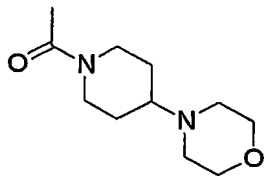
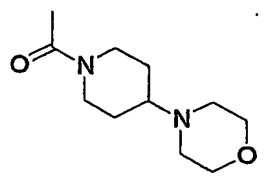
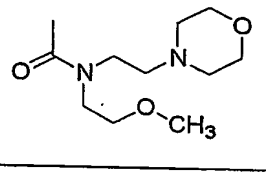
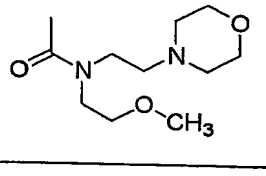
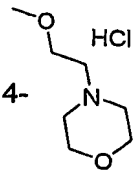
第 1 表 続き

化合物	R <sup>1</sup>	n	R <sup>2a</sup>	R <sup>2b</sup>	R <sup>2c</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>
105	CON(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	1	3-OCH <sub>3</sub>	4-OH	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
106	CON(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	1	3-OCH <sub>3</sub>	4-OH	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
107	CON(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	1	4-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
108	CON(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	1	3-OCH <sub>3</sub>	4-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -OH	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
109	CON(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	1	3-OCH <sub>3</sub>	4-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
110	CON(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	1	3-OCH <sub>3</sub>	4- 	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
111		1	4-OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
112	CON(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	1	3-OCH <sub>3</sub>	4-OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
113	CON(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	1	4-OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
114	CON(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	1	3-OCH <sub>3</sub>	4-OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
115		1	3-OCH <sub>3</sub>	4-OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
116		1	4-OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>

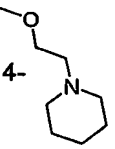
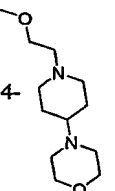
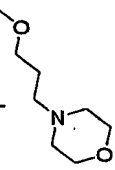
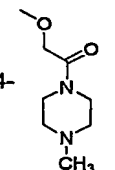
第 1 表 続き

化合物	R <sup>1</sup>	n	R <sup>2a</sup>	R <sup>2b</sup>	R <sup>2c</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>
117	CON(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	1	4-OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
118	CON(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	1	4-OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
119	CON(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	1	3-OCH <sub>3</sub>	4-OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
120	CON(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	1	3-OCH <sub>3</sub>	4-OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
121	CON(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH) <sub>2</sub>	1	4-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
122	CON(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	1	4-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
123	CON(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH) <sub>2</sub>	1	4-OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
124	CON(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	1	4-OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
125	CON(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	1	3-OCH <sub>3</sub>		H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
126	CON(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	1	3-OCH <sub>3</sub>	4-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -OH	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
127	CON(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	1	3-OCH <sub>3</sub>	4-OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
128	CON(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	1	4-OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
129	CON(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	1	3-OCH <sub>3</sub>	4-OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
130	CON(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	1	4-OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>

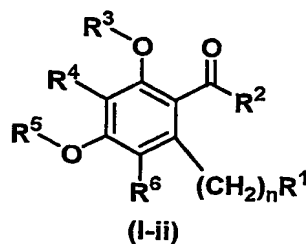
第 1 表 続き

化合物	R <sup>1</sup>	n	R <sup>2a</sup>	R <sup>2b</sup>	R <sup>2c</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>
131		1	3-OCH <sub>3</sub>	4-OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
132		1	4-OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
133		1	4-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
134		1	4-OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
135	CON(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	1	4-OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	Br
136	CON(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	1	4-OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	COCH <sub>3</sub>
137	CON(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH) <sub>2</sub>	1	3-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>	4-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
138	CON(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	1	3-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>	4-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
139	CON(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	1	3-OCH <sub>3</sub>		H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
140	CON(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> ) -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	1	4-OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>

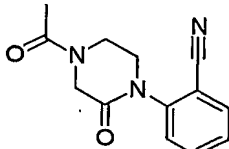
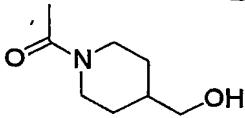
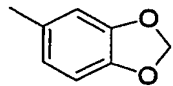
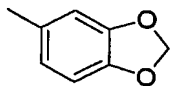
第 1 表 続き

化合物	R <sup>1</sup>	n	R <sup>2a</sup>	R <sup>2b</sup>	R <sup>2c</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>
141	CON(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	1	3-OCH <sub>3</sub>	4-OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
142	CON(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> · HCl	1	4-OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
143	CON(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH) <sub>2</sub>	1	4-CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
144	CON(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	1	4-CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
145	CON(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH) <sub>2</sub>	1	3-F	4-F	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
146	CON(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	1	3-F	4-F	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
147	CON(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	1	3-OCH <sub>3</sub>		H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
148	CON(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	1	3-OCH <sub>3</sub>		H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
149	CON(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	1	3-OCH <sub>3</sub>		H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
150	CON(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	1	3-OCH <sub>3</sub>		H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>





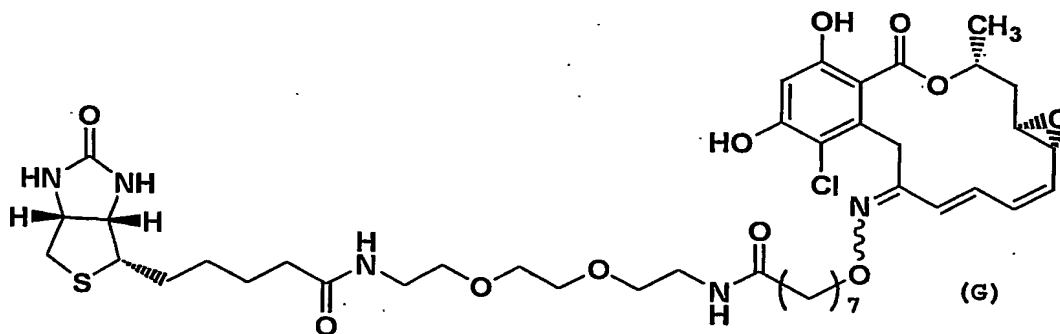
第 2 表

化合物	R <sup>1</sup>	n	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>
70	OCH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> OH	2	4-ピリジル	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
71	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	2	3-チエニル	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
72	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	2	2-チエニル	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
73	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	2	3-フリル	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
74	CON(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH) <sub>2</sub>	1	3-チエニル	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
151	CON(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	1	3-チエニル	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
152	CON(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH) <sub>2</sub>	1	3-フリル	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
153	CON(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	1	3-フリル	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
154		1	3-チエニル	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
155		1	3-チエニル	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
156	CON(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	1	3-フリル	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
157	CON(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH) <sub>2</sub>	1		H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
158	CON(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	1		H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>

次に、化合物(I)の薬理作用について試験例により具体的に説明する。

# 試験例 1 Hsp90 蛋白質結合活性試験

- (1) 「セル (Cell)」, 1997 年, 第 89 巻, p.239-250 記載の方法に従って調製されたヒト N 末端組換え Hsp90 蛋白質 (9-236 アミノ酸領域) をトリス緩衝化生理食塩水 (TBS、pH7.5) で 1  $\mu\text{g/mL}$  になるように希釈し、グライナー社製 96 穴 ELISA アッセイプレートに 70  $\mu\text{L}$ /ウェルの量で分注した後、4°C で 1 晩放置して固相化した。
- (2) 上清を除去し、1% ウシ血清アルブミン (BSA) を含むトリス緩衝化生理食塩水を 350  $\mu\text{L}$ /ウェルの量で分注してブロッキングを行った。
- (3) ブロッキング液を除去した後、0.05% ツィーン 20 を含むトリス緩衝化生理食塩水 (TBST) を 500  $\mu\text{L}$ /ウェルの量加えて固相を洗浄する操作を 3 回繰り返した。
- (4) 試験化合物を、TBST を用いて最高濃度 0.1 mmol/L から  $\sqrt{10}$  倍希釈で 8 段階に希釈した溶液を別の容器に作成した。この試験化合物溶液を、TBST を 90  $\mu\text{L}$ /ウェルの量であらかじめ分注したアッセイプレートに、10  $\mu\text{L}$ /ウェルの量で添加し、24°C で 1 時間放置した。ここで、アッセイのポジティブコントロールとしてジメチルスルホキシドを終濃度 0.1  $\mu\text{L}$ /ウェルで、ネガティブコントロールとしてラディシコールを終濃度 0.29  $\mu\text{mol/L}$  で用い、試験化合物と同一プレートに並べて試験化合物を用いた場合と同様の操作を行った。
- (5) 最終濃度 0.1  $\mu\text{mol/L}$  になるように、式 (G) で表されるビオチン化ラディシコールを加え、さらに 24°C で 1 時間放置して、固相化した Hsp90 蛋白質に対する試験化合物の結合の競合反応を行った。



- (6) (5) の反応液を除去した後、TBST を 500  $\mu\text{L}$ /ウェルの量加えて固相を洗浄する操作を 3 回繰り返した。
- (7) ユーロピウム標識ストレプトアビジン [ワラック オイ (Wallac Oy) 社製] をアッセイ用緩衝液 [ワラック オイ (Wallac Oy) 社製] で最終濃度 0.1  $\mu\text{g/mL}$  になるように希釈し、100  $\mu\text{L}$ /ウェルの量で分注した後、室温で 1 時間放置して、ビオチン-アビジン結合反応を行った。

(8) (7)の反応液を除去後、TBST を 500  $\mu$ L/ウェルの量加えて固相を洗浄する操作を 5 回繰り返した。

(9) 蛍光増強溶液 [ワラック オイ (Wallac Oy) 社製] を 100  $\mu$ L/ウェルの量に加え、室温で 5 分間発色反応を行い、マルチラベルカウンター [ARVO 1420、ワラック オイ (Wallac Oy) 社製] を用いて、励起波長 340 nm、測定波長 615 nm で時間分解蛍光を測定した。

ポジティブコントロールでの時間分解蛍光の測定値を結合率 100%、ネガティブコントロールでの測定値を結合率 0%として、試験化合物を加えたウェルでの結合率をそれぞれのウェルでの測定値より算出した。

上記の方法により、例えば化合物 1、2、4~14、17、21~25、30~46、50~68、70 および 72~158 は、10  $\mu$ mol/L 以下の濃度において、ビオチン化ラディシコールの Hsp90 蛋白質との結合を 30%以上阻害し、Hsp90 蛋白質に対する結合活性があることが示された。

また、前述したように、例えばゲルダナマイシン (Geldanamycin)、ハービマイシンなどのベンゾキノンアンサマイシン系抗生物質およびラディシコール (Radicicol) が、Hsp90 ファミリー蛋白質に結合する化合物として知られており [「セル・ストレス & シャペロンズ (Cell Stress & Chaperones)」, 1998 年, 第 3 巻, p.100-108; 「ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (J. Med. Chem.)」, 1999 年, 第 42 巻, p.260-266]、これらの化合物はいずれも Hsp90 ファミリー蛋白質に結合し、Hsp90 ファミリー蛋白質の機能を阻害することにより抗腫瘍活性などの薬理活性を示すと報告されている。さらに、ゲルダナマイシン誘導体 [17-AAG; 「インヴェストゲーショナル・ニュー・ドラッグス (Invest. New Drugs)」, 1999 年, 第 17 号, p.361-373] およびラディシコール誘導体 [「キャンサー・リサーチ (Cancer Research)」, 1999 年, 第 59 号, p.2931-2938; 「ブラッド (Blood)」, 2000 年, 第 96 号, p.2284-2291; 「キャンサー・ケモセラピー & ファーマコロジー (Cancer Chemotherapy and Pharmacology)」, 2001 年, 第 48 号, p.435-445; WO96/33989; WO98/18780; WO99/55689; WO02/16369] が、抗腫瘍効果を示すことが報告されている。

したがって、化合物(I)は、Hsp90 ファミリー蛋白質または Hsp90 ファミリー蛋白質が結合する蛋白質 (Hsp90 client protein) が関与する疾患の治療剤 (例えば、抗腫瘍剤など) として有用であると考えられる。

化合物(I)もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬理的に許容される塩は、そのまま単独で投与することも可能であるが、通常各種の医薬製剤として提供するのが望ましい。また、それら医薬製剤は、動物および人に使用されるものである。

本発明に係わる医薬製剤は、活性成分として化合物(I)もしくはそのプロド

ラッグまたはそれらの薬理学的に許容される塩を単独で、または任意の他の治療のための有効成分との混合物として含有することができる。また、それら医薬製剤は、活性成分を薬理学的に許容される一種もしくはそれ以上の担体と一緒に混合し、製剤学の技術分野においてよく知られている任意の方法により製造される。

投与経路としては、治療に際し最も効果的なものを使用するのが望ましく、経口または、例えば静脈内などの非経口をあげることができる。

投与形態としては、例えば錠剤、注射剤などがある。

経口投与に適当な、例えば錠剤などは、乳糖、マンニットなどの賦形剤、澱粉などの崩壊剤、ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤、ヒドロキシプロピルセルロースなどの結合剤、脂肪酸エステルなどの界面活性剤、グリセリンなどの可塑剤などを用いて製造できる。

非経口投与に適当な製剤は、好ましくは受容者の血液と等張である活性化化合物を含む滅菌水性剤からなる。例えば、注射剤の場合は、塩溶液、ブドウ糖溶液または塩水とブドウ糖溶液の混合物からなる担体などを用いて注射用の溶液を調製する。

また、これら非経口剤においても、経口剤で例示した賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、結合剤、界面活性剤および可塑剤、ならびに希釈剤、防腐剤、フレーバー類などから選択される1種またはそれ以上の補助成分を添加することもできる。

化合物(I)もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬理学的に許容される塩の投与量および投与回数は、投与形態、患者の年齢、体重、治療すべき症状の性質もしくは重篤度などにより異なるが、通常経口の場合、成人一人当たり 0.01mg~1g、好ましくは 0.05~50mg を一日一回ないし数回投与する。静脈内投与などの非経口投与の場合、成人一人当たり 0.001~500mg、好ましくは 0.01~100mg を一日一回ないし数回投与する。しかしながら、これら投与量および投与回数に関しては、前述の種々の条件により変動する。

以下に、本発明の態様を実施例および参考例で説明する。

#### 発明を実施するための最良の形態

実施例 1 : 2, 4-ジヒドロキシ-6-(2-メトキシエチル)フェニル=フェニル=ケトン (化合物 1) の合成

##### (工程 1)

3, 5-ジヒドロキシフェニル酢酸メチル(40 g, 0.22 mol)をジクロロメタン (0.40 L)に溶解し、4℃に冷却した後、得られた溶液にジイソプロピルエチルアミン(0.15 L, 0.86 mol)およびクロロメチルメチルエーテル(67 mL,

0.88 mol)を加えて室温で24時間攪拌した。反応液に水(0.50 L)を加えてクロロホルム(0.30 L×2)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=4/1~1/1)にて精製し、3, 5-ビス(メトキシメトキシ)フェニル酢酸メチル(43 g, 72%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 6.66-6.62 (m, 3H), 5.14 (s, 4H), 3.69 (s, 3H), 3.56 (s, 2H), 3.47 (s, 6H)

APCI-MS ( $m/z$ ); 269 [ $\text{M-H}$ ]

#### (工程 2)

水素化リチウムアルミニウム(1.0 g, 26 mmol)のテトラヒドロフラン(50 mL)溶液を4°Cに冷却し、得られた溶液に実施例1の工程1にて得られた3, 5-ビス(メトキシメトキシ)フェニル酢酸メチル(5.3 g, 20 mmol)のテトラヒドロフラン(50 mL)溶液を滴下し、4°Cで30分間攪拌した。反応液に無水硫酸ナトリウム・10水和物を加えて反応を停止させ、室温で12時間攪拌した。得られた懸濁液を減圧下で濾過した後、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=1/9~1/1)にて精製し、2-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)フェニル]エタノール(4.6 g, 98%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 6.62 (t,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 6.58 (d,  $J = 2.2$  Hz, 2H), 5.14 (s, 4H), 3.85 (q,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 3.48 (s, 6H), 2.81 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 1.42 (t,  $J = 6.4$  Hz, 1H)

#### (工程 3)

実施例1の工程2にて得られた2-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)フェニル]エタノール(4.6 g, 19 mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド(40 mL)に溶解し、窒素雰囲気下、得られた溶液に4°Cで60%水素化ナトリウム鉱油分散物(0.30 g, 7.5 mmol)を加えて4°Cで1時間攪拌した。反応混合物にヨウ化メチル(3.6 mL, 58 mmol)を滴下し、4°Cで3時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液(30 mL)および水(0.2 L)を加えて酢酸エチル(0.20 L)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=1/9~1/2)にて精製し、1, 3-ビス(メトキシメトキシ)-5-(2-メトキシエチル)ベンゼンを定量的に得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 6.61-6.59 (m, 3H), 5.14 (s, 4H), 3.59 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.48 (s, 6H), 3.36 (s, 3H), 2.83 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H)

FAB-MS ( $m/z$ ); 225 [ $\text{M-OCH}_3$ ] $^+$

#### (工程 4)

実施例 1 の工程 3 にて得られる 1, 3-ビス (メトキシメトキシ) -5-(2-メトキシエチル) ベンゼン(5.00 g, 19.5 mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド(40 mL)に溶解し、4℃に冷却した後、得られた溶液にN-プロモコハク酸イミド(3.47 g, 19.5 mmol)を加えて 1 時間攪拌した。反応液に水(0.10 L)を加えてヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒(ヘキサン/酢酸エチル=1/1, 0.30 L)で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=1/9~1/2)にて精製し、3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-ブromo-1-(2-メトキシエチル) ベンゼン(5.7 g, 87%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 6.75 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 6.68 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 3.61 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.03 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H)

FAB-MS ( $m/z$ ) 335, 337 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$

(工程 5)

実施例 1 の工程 4 にて得られた 3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-ブromo-1-(2-メトキシエチル) ベンゼン(5.3 g, 16 mmol)をテトラヒドロフラン(0.10 L)に溶解し、 $-78^\circ\text{C}$ に冷却した後、得られた溶液に 1.6 mol/L n-ブチルリチウムのヘキサン溶液(30 mL, 48 mmol)を加えて 5 分間攪拌した。反応液にベンズアルデヒド(6.4 mL, 62 mmol)を加えて 1 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液(30 mL)を加えて酢酸エチル(0.30 L)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=1/9~1/2)にて精製し、[2, 4-ビス (メトキシメトキシ) -6-(2-メトキシエチル) フェニル] フェニルメタノール(3.0 g, 53%)を得た。[2, 4-ビス (メトキシメトキシ) -6-(2-メトキシエチル) フェニル] フェニルメタノール(3.0 g, 8.4 mmol)をジクロロメタン(50 mL)に溶解し、モレキュラーシーブス 4Å(7.9 g)および二クロム酸ピリジニウム(7.9 g, 21 mmol)を加えて室温で 5 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=1/9~1/2)にて精製し、2, 4-ビス (メトキシメトキシ) -6-(2-メトキシエチル) フェニル=フェニル=ケトン(2.9 g, 96%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.85-7.39 (m, 5H), 6.74 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 6.69 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 3.51 (s, 3H), 3.48 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 2.71 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H),

APCI-MS ( $m/z$ ); 359 [ $\text{M}-\text{H}$ ] $^-$

(工程 6)

実施例 1 の工程 5 にて得られた 2, 4-ビス (メトキシメトキシ) - 6 - (2-メトキシエチル) フェニル=フェニル=ケトン (0.14 g, 0.38 mmol) をメタノール (3.0 mL) に溶解し、得られた溶液に 4 mol/L 塩化水素の 1, 4-ジオキサン溶液 (3.0 mL) を加えて室温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (メタノール/クロロホルム=1/9) にて精製し、化合物 1 を定量的に得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 9.91 (s, 1H), 7.66-7.42 (m, 5H), 6.36 (s, 2H), 5.60 (brs, 1H), 3.29 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.51 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H)

APCI-MS ( $m/z$ ); 271 [ $\text{M-H}$ ]

実施例 2 : 5-ブロモ-2, 4-ジヒドロキシ-6-(2-メトキシエチル) フェニル=フェニル=ケトン (化合物 2) の合成

(工程 1)

実施例 1 の工程 5 にて得られた 2, 4-ビス (メトキシメトキシ) - 6 - (2-メトキシエチル) フェニル=フェニル=ケトン (0.11 g, 0.24 mmol) を  $\text{N}$ ,  $\text{N}$ -ジメチルホルムアミド (2.0 mL) に溶解し、得られた溶液に  $\text{N}$ -ブromoコハク酸イミド (47 mg, 0.26 mmol) を加えて室温で 3 時間攪拌した。反応液に水 (50 mL) を加えてヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒 (ヘキサン/酢酸エチル=1/1, 50 mL) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン=1/2) にて精製し、4, 6-ビス (メトキシメトキシ) - 3-ブロモ-2-(2-メトキシエチル) フェニル=フェニル=ケトン (0.11 g, 96%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.84-7.41 (m, 5H), 6.94 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.48 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 2.94 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H)

FAB-MS ( $m/z$ ); 407, 409 [ $\text{M-OCH}_3$ ] $^+$

(工程 2)

実施例 1 の工程 6 に準じて、実施例 2 の工程 1 にて得られた 4, 6-ビス (メトキシメトキシ) - 3-ブロモ-2-(2-メトキシエチル) フェニル=フェニル=ケトン (0.11 g, 0.24 mmol) から、メタノール (3.0 mL) および 4 mol/L 塩化水素の 1, 4-ジオキサン溶液 (3.0 mL) を用いて、化合物 2 (71 mg, 85%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 8.26 (s, 1H), 7.72-7.40 (m, 5H), 6.61 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 3.31 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.14 (s, 3H), 2.88 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H)

APCI-MS ( $m/z$ ); 349, 351 [ $\text{M-H}$ ]

実施例 3 : 2, 4-ジヒドロキシ-6-(2-メトキシエチル)-5-フェニルフェニル=フェニル=ケトン (化合物 3) の合成

(工程 1)

実施例 1 の工程 1 にて得られる 3, 5-ビス (メトキシメトキシ) フェニル酢酸メチル (43 g, 0.16 mol) を N, N-ジメチルホルムアミド (0.68 L) に溶解し、4℃ に冷却した後、得られた溶液に N-ブromoコハク酸イミド (28 g, 0.16 mol) を加えて室温まで昇温しながら 3 時間攪拌した。反応液に水 (0.50 L) を加えてヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒 (ヘキサン/酢酸エチル = 1/2, 0.40 L × 4) で抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液 (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン = 1/4 ~ 1/2) にて精製し、3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-ブromoフェニル酢酸メチルを定量的に得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 270 MHz) δ (ppm): 6.81 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.47 (s, 3H),

APCI-MS (m/z); 349, 351 [M+H]<sup>+</sup>

(工程 2)

実施例 3 の工程 1 にて得られた 3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-ブromoフェニル酢酸メチル (15.0 g, 43.0 mmol) を 1, 2-ジメトキシメタン (0.15 L) と水 (6.0 mL) の混合溶媒に溶解し、アルゴン雰囲気下、得られた溶液にフェニルホウ酸 (7.3 g, 60 mmol)、ビス (トリ-*o*-トリルホスフィン) パラジウム (II) ジクロリド (0.68 g, 0.86 mmol) および炭酸セシウム (42 g, 0.13 mol) を加えて加熱還流下で 16.5 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、減圧下で濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣に水 (0.50 L) を加えて酢酸エチル (0.40 L × 2) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン = 1/4 ~ 1/3) にて精製し、3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-フェニルフェニル酢酸メチルを定量的に得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.38-7.17 (m, 5H), 6.83 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.51 (s, 2H), 3.28 (s, 3H)

APCI-MS (m/z); 347 [M+H]<sup>+</sup>

(工程 3)

実施例 1 の工程 2 に準じて、実施例 3 の工程 2 にて得られた 3, 5-ビス



(メトキシメトキシ) - 2 - フェニルフェニル酢酸メチル(0.50 g, 1.4 mmol)から、水素化リチウムアルミニウム(0.10 g, 2.6 mmol)およびテトラヒドロフラン(10 mL)を用いて、2 - [3, 5 - ビス (メトキシメトキシ) - 2 - フェニルフェニル] エタノール(0.37 g, 81%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.18-7.40 (m, 5H), 6.78 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.71 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.99 (s, 2H), 3.61 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 2.67 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H),

FAB-MS ( $m/z$ ) 319  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### (工程 4)

実施例 3 の工程 3 にて得られる 2 - [3, 5 - ビス (メトキシメトキシ) - 2 - フェニルフェニル] エタノール(1.2 g, 3.7 mmol)をN, N - ジメチルホルムアミド(15 mL)に溶解し、窒素雰囲気下、得られた溶液に 60% 水素化ナトリウム鉱油分散物(0.30 g, 7.5 mmol)を加えて 4°C で 4 時間攪拌した。次いで反応混合物にヨウ化メチル(0.70 mL, 11 mmol)を滴下し、4°C で 1 時間した後、室温に昇温しながらさらに 48 時間攪拌した。反応混合物に水(10 mL)および飽和塩化アンモニウム水溶液(20 mL)を加えて酢酸エチル(0.10 L)で抽出した。有機層を水(0.10 L)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン = 1/9 ~ 1/2) にて精製し、3, 5 - ビス (メトキシメトキシ) - 1 - (2 - メトキシエチル) - 2 - フェニルベンゼン(1.1 g, 91%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.18-7.41 (m, 5H), 6.76 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 6.71 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 3.51 (s, 3H), 3.38 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 2.66 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H)

FAB-MS ( $m/z$ ): 333  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### (工程 5)

実施例 1 の工程 4 に準じて、実施例 3 の工程 4 にて得られた 3, 5 - ビス (メトキシメトキシ) - 1 - (2 - メトキシエチル) - 2 - フェニルベンゼン(1.1 g, 3.3 mmol)から、N - ブロモコハク酸イミド(0.59g, 3.3 mmol)およびN, N - ジメチルホルムアミド(20 mL)を用いて、1, 5 - ビス (メトキシメトキシ) - 2 - ブロモ - 3 - (2 - メトキシエチル) - 4 - フェニルベンゼン(1.3 g, 96%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.40-7.34 (m, 3H), 7.19-7.15 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.38 (dd,  $J = 7.6, 8.6$  Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 2.66 (dd,  $J = 7.6, 8.6$  Hz, 2H)

FAB-MS (m/z); 411, 413 [M-H]<sup>+</sup>

## (工程 6)

実施例 1 の工程 5 に準じて、実施例 3 の工程 5 にて得られた 1, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ブロモ-3-(2-メトキシエチル)-4-フェニルベンゼン(0.22 g, 0.54 mmol)から、1.6 mol/L n-ブチルリチウムのヘキサン溶液(1.0 mL, 1.6 mmol)、ベンズアルデヒド(0.22 mL, 2.2 mmol)およびテトラヒドロフラン(9.0 mL)を用いて、[4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-2-(2-メトキシエチル)-3-フェニルフェニル]フェニルメタノール(0.12 g, 51%)を得た。さらに、[4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-2-(2-メトキシエチル)-3-フェニルフェニル]フェニルメタノール(82 mg, 0.19 mmol)から、モレキュラーシーブス 4 Å(0.20 g)、ニクロム酸ピリジニウム(0.20 g, 0.53 mmol)およびジクロロメタン(2.0 mL)を用いて、4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-2-(2-メトキシエチル)-3-フェニルフェニル=フェニル=ケトン(56.0 mg, 68%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 270 MHz) δ (ppm): 7.92-7.89 (m, 2H), 7.76-7.23 (m, 8H), 6.93 (s, 1H), 5.04 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.17 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.59 (t, J = 7.4 Hz, 2H),

APCI-MS (m/z); 437 [M+H]<sup>+</sup>

## (工程 7)

実施例 1 の工程 6 に準じて、実施例 3 の工程 6 にて得られた 4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-2-(2-メトキシエチル)-3-フェニルフェニル=フェニル=ケトン(54 mg, 0.12 mmol)から、4 mol/L 塩化水素の 1, 4-ジオキサン溶液(3.0 mL)およびメタノール(3.0 mL)を用いて、化合物 3 (27 mg, 63%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 270 MHz) δ (ppm): 8.92 (s, 1H), 7.75-7.72 (m, 2H), 7.55-7.26 (m, 8H), 6.56 (s, 1H), 5.03 (s, 1H), 3.05 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.47 (t, J = 7.3 Hz, 2H)

FAB-MS (m/z); 349 [M+H]<sup>+</sup>

実施例 4 : 5-アセチル-2, 4-ジヒドロキシ-6-(2-メトキシエチル)フェニル=フェニル=ケトン (化合物 4) の合成

## (工程 1)

実施例 1 の工程 5 にて得られた 2, 4-ビス(メトキシメトキシ)-6-(2-メトキシエチル)フェニル=フェニル=ケトン(1.4 g, 3.8 mmol)をクロロホルム(30 mL)に溶解し、4°Cに冷却した後、得られた溶液にヨウ素(0.97 g, 3.8 mmol)および[ビス(トリフルオロアセトキシ)ヨード]ベンゼン(1.6

g, 3.8 mmol)を加えて室温まで昇温しながら4時間攪拌した。反応液に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液(50 mL)および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(50 mL)を加えて反応を停止させ、分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=1/4~1/2)にて精製し、4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-3-ヨード-2-(2-メトキシエチル)フェニル=フェニル=ケトン(1.6 g, 87%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.84-7.40 (m, 5H), 6.87 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.47 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 3.21 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 2.95 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H)

APCI-MS ( $m/z$ ); 487  $[\text{M}+\text{H}]^+$

### (工程 2)

アルゴン雰囲気下、実施例4の工程1にて得られた4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-3-ヨード-2-(2-メトキシエチル)フェニル=フェニル=ケトン(0.14 g, 0.28 mmol)をトルエン(5.0 mL)に溶解し、得られた溶液にトリブチル(1-エトキシビニル)スズ(0.13 mL, 0.39 mmol)およびビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(20 mg, 0.029 mmol)を加えて110°Cで10時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、10% フッ化アンモニウム水溶液(20 mL)を加えて室温で2時間攪拌し、濾過した。濾液を酢酸エチル(0.10 L)で抽出し、3 mol/L 塩酸(10 mL)を加えて室温で4時間攪拌した後、分液した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=1/9~1/3)にて精製し、3-アセチル-4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-2-(2-メトキシエチル)フェニル=フェニル=ケトン(83 mg, 74%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.85-7.40 (m, 5H), 6.89 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 3.51 (s, 3H), 3.39 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 2.70 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 2.55 (s, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ); 403  $[\text{M}+\text{H}]^+$

### (工程 3)

実施例1の工程6に準じて、実施例4の工程2にて得られた3-アセチル-4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-2-(2-メトキシエチル)フェニル=フェニル=ケトン(72 mg, 0.18 mmol)から、メタノール(2.0 mL)および4 mol/L 塩化水素の1, 4-ジオキサン溶液(2.0 mL)を用いて、化合物4(45 mg, 80%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 11.74 (brs, 1H), 8.52 (brs, 1H), 7.79-7.43 (m, 5H), 6.40 (s, 1H), 3.27 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 3.12 (s, 3H),

2.95 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 2.64 (s, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ); 313 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>

実施例 5 : 2-ベンゾイル-6-エチル-3, 5-ジヒドロキシフェニル酢酸メチル (化合物 5) の合成

(工程 1)

3, 5-ジヒドロキシフェニル酢酸メチル(30 g, 0.17 mol)をアセトン(0.50 L)に溶解し、室温で得られた溶液に炭酸カリウム(91 g, 0.66 mol)およびアリルブロミド(0.11 L, 1.3 mol)を加えて加熱還流下で 8 時間攪拌した後、室温で 10 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=1/15~1/3)にて精製し、3, 5-ジアリルオキシフェニル酢酸メチル(40 g, 93%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 6.45 (d,  $J = 2.2$  Hz, 2H), 6.41 (t,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 6.04 (ddt,  $J = 10.6, 17.2, 5.1$  Hz, 2H), 5.40 (dq,  $J = 17.2, 1.5$  Hz, 2H), 5.27 (dq,  $J = 10.6, 1.5$  Hz, 2H), 4.49 (dt,  $J = 5.1, 1.5$  Hz, 4H), 3.54 (s, 2H), 3.68 (s, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ); 263 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>

(工程 2)

実施例 5 の工程 1 にて得られた 3, 5-ジアリルオキシフェニル酢酸メチル(40 g, 0.14 mol)をトリフルオロ酢酸(0.15 L)に溶解し、4°Cに冷却した後、得られた溶液に酢酸(9.5 mL, 0.17 mol)および無水トリフルオロ酢酸(40 mL, 0.28 mol)を加えて 4°Cで 3.5 時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に徐々に加えて中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=1/20~1/6)にて精製し、2-アセチル-3, 5-ジアリルオキシフェニル酢酸メチル(30 g, 65%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 6.43 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 6.37 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 6.07-5.98 (m, 2H), 5.44-5.27 (m, 4H), 4.57-4.52 (m, 4H), 3.69 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.53 (s, 3H)

ESI-MS ( $m/z$ ); 305 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>

(工程 3)

実施例 5 の工程 2 にて得られた 2-アセチル-3, 5-ジアリルオキシフ

エニル酢酸メチル(1.1 g, 3.7 mmol)をトリフルオロ酢酸(5.0 mL)に溶解し、得られた溶液にトリエチルシラン(1.2 mL, 7.5 mmol)を加えて室温で1時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に徐々に加えて中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン〜酢酸エチル/ヘキサン=1/4)にて精製し、3, 5-ジアリルオキシ-2-エチルフェニル酢酸メチル(0.66 g, 62%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 6.40 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.39 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.12-5.97 (m, 2H), 5.45-5.24 (m, 4H), 4.51-4.48 (m, 4H), 3.68 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 2.63 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.07 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ): 289 [ $\text{M-H}$ ]

(工程 4)

実施例 5 の工程 3 にて得られた 3, 5-ジアリルオキシ-2-エチルフェニル酢酸メチル(0.31 g, 1.3 mmol)をトリフルオロ酢酸(2.0 mL)に溶解し、4°Cに冷却した後、得られた溶液に安息香酸(0.40 g, 3.3 mmol)および無水トリフルオロ酢酸(1.0 mL)を加えて室温まで昇温しながら18時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に徐々に加えて中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=1/9〜1/4)にて精製し、3, 5-ジアリルオキシ-2-ベンゾイル-6-エチルフェニル酢酸メチル(0.29 g, 55%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.83-7.36 (m, 5H), 6.43 (s, 1H), 6.07 (ddt,  $J = 10.5, 17.3, 4.9$  Hz, 1H), 5.61 (ddt,  $J = 10.5, 17.3, 4.9$  Hz, 1H), 5.45 (dq,  $J = 17.3, 1.6$  Hz, 1H), 5.30 (dq,  $J = 10.5, 1.6$  Hz, 1H), 5.03-4.92 (m, 2H), 4.58 (dt,  $J = 4.9, 1.6$  Hz, 2H), 4.33 (dt,  $J = 4.9, 1.6$  Hz, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.67 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 1.10 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ): 395 [ $\text{M+H}$ ] $^+$

(工程 5)

アルゴン雰囲気下、実施例 5 の工程 4 にて得られた 3, 5-ジアリルオキシ-2-ベンゾイル-6-エチルフェニル酢酸メチル(0.29 g, 0.72 mmol)を酢酸(5.0 mL)に溶解し、得られた溶液にトリフェニルホスフィン(74 mg, 0.28 mmol)および酢酸パラジウム(II)(16 mg, 0.071 mmol)を加えて80°Cで5時間攪拌した。反応液にさらにトリフェニルホスフィン(0.15 g, 0.57 mmol)および酢酸パラジウム(II)(32 mg, 0.14 mmol)を加えて100°Cで13時間攪拌し、反応液を室温まで冷却した後、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=1/9〜3/1)

にて精製し、化合物 5 (0.23 g, 60%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.66-7.39 (m, 5H), 6.36 (s, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.45 (s, 2H), 2.57 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 1.09 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ); 315  $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 6 : 2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(3-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸メチル (化合物 6) の合成

(工程 1)

実施例 5 の工程 4 に準じて、実施例 5 の工程 3 にて得られた 3, 5-ジアリルオキシ-2-エチルフェニル酢酸メチル(0.33 g, 1.1 mmol)から、3-メトキシ安息香酸(0.52 g, 3.4 mmol)、トリフルオロ酢酸(3.0 mL)および無水トリフルオロ酢酸(0.80 mL)を用いて、3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6-(3-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸メチルを定量的に得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.44-7.25 (m, 3H), 7.06 (dt,  $J = 7.8$ , 2.2 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.07 (ddt,  $J = 10.6$ , 17.4, 5.0 Hz, 1H), 5.64 (ddt,  $J = 10.6$ , 17.4, 5.1 Hz, 1H), 5.45 (dq,  $J = 17.4$ , 1.7 Hz, 1H), 5.31 (dq,  $J = 10.6$ , 1.7 Hz, 1H), 5.05-4.97 (m, 2H), 4.57 (dt,  $J = 5.0$ , 1.7 Hz, 2H), 4.35 (dt,  $J = 5.0$ , 1.7 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 3.46 (s, 3H), 2.66 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.10 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ); 425  $[\text{M}+\text{H}]^+$

(工程 2)

実施例 5 の工程 5 に準じて、実施例 6 の工程 1 にて得られる 3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6-(3-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸メチル(0.51 g, 1.2 mmol)から、酢酸(7.0 mL)、トリフェニルホスフィン(0.25 g, 0.97 mmol)および酢酸パラジウム(II)(55 mg, 0.25 mmol)を用いて、化合物 6 (0.21 g, 51%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 9.13 (s, 1H), 7.36-7.06 (m, 4H), 6.37 (s, 1H), 5.69 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.46 (s, 2H), 2.56 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.08 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ); 343  $[\text{M}-\text{H}]^-$

実施例 7 : 5-エチル-2, 4-ジヒドロキシ-6-(2-メトキシエチル)フェニル=フェニル=ケトン (化合物 7) の合成

(工程 1)

実施例 5 の工程 2 にて得られた 2-アセチル-3, 5-ジアリルオキシフ

エニル酢酸メチル(22 g, 72 mmol)を1, 4-ジオキサン(0.20 L)に溶解し、得られた溶液にギ酸アンモニウム(18 g, 0.29 mol)およびビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(2.5 g, 3.6 mmol)を加えて加熱還流下で8時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却した後、反応混合物に3 mol/L 塩酸(0.20 L)を加えて酸性にし、減圧下で濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルとメタノールの混合溶媒(酢酸エチル/メタノール=4/1, 0.20 L×4)で抽出した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=1/2)にて精製し、2-アセチル-3, 5-ジヒドロキシフェニル酢酸メチル(6.2 g, 39%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 6.26 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 6.17 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 3.65 (s, 5H), 2.50 (s, 3H)

ESI-MS ( $m/z$ ); 223 [ $\text{M-H}$ ]

(工程2)

実施例5の工程3に準じて、実施例7の工程1にて得られた2-アセチル-3, 5-ジヒドロキシフェニル酢酸メチル(5.4 g, 24 mmol)から、トリエチルシラン(10 mL, 63 mmol)およびトリフルオロ酢酸(25 mL)を用いて、2-エチル-3, 5-ジヒドロキシフェニル酢酸メチル(3.6 g, 72%)を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 6.31 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 6.24 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.58 (s, 2H), 2.59 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.10 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ); 209 [ $\text{M-H}$ ]

(工程3)

実施例1の工程1に準じて、実施例7の工程2にて得られる2-エチル-3, 5-ジヒドロキシフェニル酢酸メチル(6.2 g, 30 mmol)から、クロロメチルメチルエーテル(9.0 mL, 0.12 mol)、ジイソプロピルエチルアミン(21 mL, 0.12 mol)およびジクロロメタン(60 mL)を用いて、3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-エチルフェニル酢酸メチル(3.9 g, 44%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 6.74 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 6.59 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 2.59 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 1.08 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ); 299 [ $\text{M+H}$ ] $^+$

(工程4)

実施例 1 の工程 2 に準じて、実施例 7 の工程 3 にて得られた 3, 5-ビス (メトキシメトキシ) - 2-エチルフェニル酢酸メチル(3.8 g, 13 mmol)から、水素化リチウムアルミニウム(0.70 g, 18 mmol)およびテトラヒドロフラン(50 mL)を用いて、2- [3, 5-ビス (メトキシメトキシ) - 2-エチルフェニル] エタノール(3.5 g, 99%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 6.70 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.56 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 3.83 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 2.88 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 2.64 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 1.11 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ); 271  $[\text{M}+\text{H}]^+$

(工程 5)

実施例 1 の工程 3 に準じて、実施例 7 の工程 4 にて得られた 2- [3, 5-ビス (メトキシメトキシ) - 2-エチルフェニル] エタノール(3.5 g, 13 mmol)から、60% 水素化ナトリウム鉱油分散物(1.0 g, 26 mmol)、ヨウ化メチル(1.6 mL, 25 mmol)およびN, N-ジメチルホルムアミド(30 mL)を用いて、3, 5-ビス (メトキシメトキシ) - 2-エチル-1- (2-メトキシエチル) ベンゼン(3.5 g, 96%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 6.68 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.55 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 3.55 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 3.48 (s, 6H), 3.37 (s, 3H), 2.88 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.64 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 1.11 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ); 285  $[\text{M}+\text{H}]^+$

(工程 6)

実施例 1 の工程 4 に準じて、実施例 7 の工程 5 にて得られた 3, 5-ビス (メトキシメトキシ) - 2-エチル-1- (2-メトキシエチル) ベンゼン(3.5 g, 12 mmol)から、N-プロモコハク酸イミド(2.2 g, 12 mmol)およびN, N-ジメチルホルムアミド(55 mL)を用いて、1, 5-ビス (メトキシメトキシ) - 2-プロモ-4-エチル-3- (2-メトキシエチル) ベンゼン(4.3 g, 95%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 6.87 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.52 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.17 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 2.71 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.11 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H)

FAB-MS ( $m/z$ ); 363, 365  $[\text{M}+\text{H}]^+$

(工程 7)



実施例 1 の工程 5 に準じて、実施例 7 の工程 6 にて得られた 1, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ブromo-4-エチル-3-(2-メトキシエチル)ベンゼン(0.45 g, 1.2 mmol)から、1.6 mol/L n-ブチルリチウムのヘキサン溶液(3.1 mL, 4.9 mmol)、ベンズアルデヒド(0.63 mL, 6.2 mmol)およびテトラヒドロフラン(10 mL)を用いて、[4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-3-エチル-2-(2-メトキシエチル)フェニル]フェニルメタノール(0.46 g, 95%)を得た。さらに、[4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-3-エチル-2-(2-メトキシエチル)フェニル]フェニルメタノール(0.46 g, 1.2 mmol)から、モレキュラーシーブス 4 Å(0.80 g)、ニクロム酸ピリジニウム(0.89 g, 2.4 mmol)およびジクロロメタン(6.0 mL)を用いて、4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-3-エチル-2-(2-メトキシエチル)フェニル=フェニル=ケトン(0.33 g, 72%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.85-7.39 (m, 5H), 6.84 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.40 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 2.75 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.69 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 1.15 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ); 343 [ $\text{M-CH}_2\text{OCH}_3$ ]

#### (工程 8)

実施例 1 の工程 6 に準じて、実施例 7 の工程 7 にて得られた 4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-3-エチル-2-(2-メトキシエチル)フェニル=フェニル=ケトン(0.19 g, 0.48 mmol)から、4 mol/L 塩化水素の 1, 4-ジオキサン溶液(3.0 mL)およびメタノール(3.0 mL)を用いて、化合物 7 (85 mg, 59%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 8.54 (s, 1H), 7.70-7.41 (m, 5H), 6.30 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 3.23 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.71 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 2.63 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.15 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ); 299 [ $\text{M-H}$ ]

実施例 8 : 2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸メチル(化合物 8)の合成

#### (工程 1)

実施例 5 の工程 4 に準じて、実施例 5 の工程 3 にて得られる 3, 5-ジアリルオキシ-2-エチルフェニル酢酸メチル(0.42 g, 1.4 mmol)から、4-メトキシ安息香酸(0.66 g, 4.3 mmol)、トリフルオロ酢酸(3.0 mL)および無水トリフルオロ酢酸(0.80 mL)を用いて、3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸メチルを定量的に得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.80 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 6.88 (d,  $J =$

9.0 Hz, 2H), 6.43 (s, 1H), 6.07 (ddt,  $J = 10.6, 17.4, 4.5$  Hz, 1H), 5.69 (ddt,  $J = 10.6, 17.4, 5.0$  Hz, 1H), 5.46 (dq,  $J = 17.4, 1.7$  Hz, 1H), 5.31 (dq,  $J = 10.6, 1.7$  Hz, 1H), 5.07-4.99 (m, 2H), 4.57 (dt,  $J = 4.5, 1.7$  Hz, 2H), 4.37 (dt,  $J = 5.0, 1.7$  Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 3.44 (s, 3H), 2.65 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 1.09 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ); 425  $[M+H]^+$

(工程 2)

実施例 5 の工程 5 に準じて、実施例 8 の工程 1 にて得られた 3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸メチル(0.63 g, 1.5 mmol)から、酢酸(10 mL)、トリフェニルホスフィン(0.31 g, 1.2 mmol)および酢酸パラジウム(II)(66 mg, 0.29 mmol)を用いて、化合物 8 (0.33 g, 64%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 8.13 (s, 1H), 7.70 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 6.90 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 6.30 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.50 (s, 2H), 2.57 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.10 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ); 345  $[M+H]^+$

実施例 9 : 5-エチル-2, 4-ジヒドロキシ-6-(2-メトキシエチル)フェニル=4-メトキシフェニル=ケトン (化合物 9) の合成

(工程 1)

実施例 1 の工程 5 に準じて、実施例 7 の工程 6 にて得られる 1, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ブromo-4-エチル-3-(2-メトキシエチル)ベンゼン(0.21 g, 0.58 mmol)から、1.6 mol/L  $n$ -ブチルリチウムのヘキサン溶液(1.1 mL, 1.8 mmol)、4-メトキシベンズアルデヒド(0.21 mL, 1.7 mmol)およびテトラヒドロフラン(5.0 mL)を用いて、[4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-3-エチル-2-(2-メトキシエチル)フェニル] (4-メトキシフェニル)メタノール(0.22 g, 89%)を得た。さらに、[4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-3-エチル-2-(2-メトキシエチル)フェニル] (4-メトキシフェニル)メタノール(0.21 g, 0.49 mmol)から、モレキュラーシーブス  $4\text{\AA}$  (0.37 g)、ニクロム酸ピリジニウム(0.37 g, 0.98 mmol)およびジクロロメタン(8.0 mL)を用いて、4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-3-エチル-2-(2-メトキシエチル)フェニル=4-メトキシフェニル=ケトン(0.19 g, 89%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.81 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 6.90 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 6.84 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.40 (t,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 2.74 (t,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 2.68 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 1.14 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 419 [M+H]<sup>+</sup>

(工程 2)

実施例 1 の工程 6 に準じて、実施例 9 の工程 1 にて得られた 4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-3-エチル-2-(2-メトキシエチル)フェニル=4-メトキシフェニル=ケトン(0.18 g, 0.42 mmol)から、4 mol/L 塩化水素の 1, 4-ジオキサン溶液(2.5 mL)およびメタノール(2.5 mL)を用いて、化合物 9 (45 mg, 32%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm): 7.93 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.27 (s, 1H), 5.56 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.27 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.76 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.64 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.16 (t, J = 7.3 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 331 [M+H]<sup>+</sup>

実施例 10 : 2-[2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル]-N-(2-メトキシエチル)-N-メチルアセタミド(化合物 10)の合成

(工程 1)

実施例 8 にて得られた化合物 8 (0.18 g, 0.53 mmol)をメタノール(1.5 mL)に溶解し、得られた溶液に 2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液(1.5 mL)を加えて室温で 6 時間攪拌した後、さらに 50℃で 1.5 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、4 mol/L 塩化水素(3.0 mL)を加えて反応液を酸性とし、クロロホルム(50 mL×3)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で濃縮することにより、2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸(0.17 g, 0.52 mmol)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 270 MHz) δ (ppm): 7.78 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.33 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.50 (s, 2H), 2.59 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.08 (t, J = 7.4 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 329 [M-H]<sup>-</sup>

(工程 2)

実施例 10 の工程 1 にて得られる 2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸(0.18 g, 0.53 mmol)をジクロロメタン(2.0 mL)に溶解し、得られた溶液に 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物(0.11 g, 0.72 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩(0.14 g, 0.72 mmol)および 2-メトキシ-N-メチルエチルアミン(0.12 mL, 1.1 mmol)を加えて室温で 14 時間攪拌し

た。反応液に水(10 mL)を加えてクロロホルム(50 mL×2)で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー(メタノール/クロロホルム=1/9)にて精製し、化合物 10 (28 mg, 13%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.80 (d,  $J = 9.6$  Hz, 2H), 6.87 (d,  $J = 9.6$  Hz, 2H), 6.13 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.49 (s, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.32 (s, 2H), 3.27 (s, 2H), 2.89 および 2.86 (s, 計 3H), 2.54-2.43 (m, 2H), 1.07-1.03 (m, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ): 402  $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 11 : 5-エチル-2, 4-ジヒドロキシー-6-(2-メトキシエチル)フェニル=4-ニトロフェニル=ケトン (化合物 11) の合成

(工程 1)

実施例 1 の工程 5 に準じて、実施例 7 の工程 6 にて得られた 1, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ブロモ-4-エチル-3-(2-メトキシエチル)ベンゼン(0.49 g, 1.3 mmol)から、1.6 mol/L  $n$ -ブチルリチウムのヘキサン溶液(2.6 mL, 4.2 mmol)、4-ニトロベンズアルデヒド(0.61 g, 4.0 mmol)およびテトラヒドロフラン(10 mL)を用いて、[4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-3-エチル-2-(2-メトキシエチル)フェニル] (4-ニトロフェニル)メタノール(0.24 g, 41%)を得た。[4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-3-エチル-2-(2-メトキシエチル)フェニル] (4-ニトロフェニル)メタノール(0.23 g, 0.53 mmol)から、モレキュラーシーブス  $4\text{\AA}$  (0.40 g)、二クロム酸ピリジニウム(0.40 g, 1.1 mmol)およびジクロロメタン(8.0 mL)を用いて、4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-3-エチル-2-(2-メトキシエチル)フェニル=4-ニトロフェニル=ケトン(0.20 g, 87%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 8.27 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.98 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 6.86 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.91 (s, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.42 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 2.81 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 2.70 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 1.15 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ): 456  $[\text{M}+\text{H}]^+$

(工程 2)

実施例 1 の工程 6 に準じて、実施例 11 の工程 1 にて得られた 4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-3-エチル-2-(2-メトキシエチル)フェニル=4-ニトロフェニル=ケトン(55 mg, 0.13 mmol)から、4 mol/L 塩化水素の 1, 4-ジオキササン溶液(1.0 mL)、およびメタノール(1.0 mL)を用いて、化合物 11 (31 mg, 70%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 8.70 (s, 1H), 8.27 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.81 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.34 (s, 1H), 5.73 (s, 1H), 3.79-3.65 (m, 2H), 3.24 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 3.14 (s, 3H), 2.68-2.59 (m, 2H), 1.15 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H)

FAB-MS ( $m/z$ ); 346  $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 12 : 5-エチル-2, 4-ジヒドロキシ-6-[2-(2-メトキシエトキシ)エチル]フェニル=4-メトキシフェニル=ケトン (化合物 12) の合成

(工程 1)

実施例 5 の工程 3 にて得られる 3, 5-ジアリルオキシ-2-エチルフェニル酢酸メチル(0.84 g, 2.9 mmol)をジクロロメタン(15 mL)に溶解し、窒素雰囲気下 $-78^\circ\text{C}$ に冷却した後、得られた溶液に 1.0 mol/L 水素化ジイソブチルアルミニウム のトルエン溶液(8.4 mL, 8.4 mmol)を滴下し、 $-78^\circ\text{C}$ で 4 時間攪拌した。反応混合物に飽和酒石酸ナトリウム カリウム水溶液(50 mL)を加えて室温で 3 時間攪拌した後、酢酸エチル(0.10 L $\times$ 2)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=1/9 $\sim$ 1/1)にて精製し、2-(3, 5-ジアリルオキシ-2-エチルフェニル)エタノール(0.74 g, 97%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 6.37 (brs, 2H), 6.11-5.98 (m, 2H), 5.47-5.35 (m, 2H), 5.30-5.23 (m, 2H), 4.52-4.49 (m, 4H), 3.82 (q,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 2.88 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 2.64 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 1.10 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H)

(工程 2)

実施例 1 の工程 3 に準じて、実施例 12 の工程 1 にて得られる 2-(3, 5-ジアリルオキシ-2-エチルフェニル)エタノール(3.5 g, 13 mmol)から、60% 水素化ナトリウム鉱油分散物(0.12 g, 3.0 mmol)、2-プロモエチルメチルエーテル(0.28 mL, 3.0 mmol)および N, N-ジメチルホルムアミド(2.0 mL)を用いて、3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-1-[2-(2-メトキシエトキシ)エチル]ベンゼン(0.27 g, 84%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 6.37 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.35 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.12-5.98 (m, 2H), 5.45-5.23 (m, 4H), 4.50-4.48 (m, 4H), 3.66-3.54 (m, 6H), 3.40 (s, 3H), 2.92 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 2.63 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 1.09 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ); 321  $[\text{M}+\text{H}]^+$

(工程 3)

実施例 5 の工程 4 に準じて、実施例 1 2 の工程 2 にて得られた 3, 5-ジ  
アリルオキシ-2-エチル-1-[2-(2-メトキシエトキシ)エチル]  
ベンゼン(0.16 g, 0.48 mmol)から、4-メトキシ安息香酸(0.22 g, 1.5 mmol)、  
トリフルオロ酢酸(1.5 mL)および無水トリフルオロ酢酸(0.40 mL)を用いて、  
4, 6-ジアリルオキシ-3-エチル-2-[2-(2-メトキシエトキシ)  
エチル]フェニル=4-メトキシフェニル=ケトン(0.14 g, 62%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.77 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 6.88 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 6.38 (s, 1H), 6.07 (ddt,  $J = 10.6, 17.2, 5.0$  Hz, 1H), 5.73 (ddt,  $J = 10.6, 17.2, 5.0$  Hz, 1H), 5.45 (dq,  $J = 17.2, 1.6$  Hz, 1H), 5.30 (dq,  $J = 10.6, 1.6$  Hz, 1H), 5.10-5.04 (m, 2H), 4.55 (dt,  $J = 5.0, 1.6$  Hz, 2H), 4.38 (dt,  $J = 5.0, 1.6$  Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.53-3.33 (m, 6H), 3.32 (s, 3H), 2.78 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.69 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 1.13 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ); 455  $[\text{M}+\text{H}]^+$

(工程 4)

実施例 5 の工程 5 に準じて、実施例 1 2 の工程 3 にて得られた 4, 6-ジ  
アリルオキシ-3-エチル-2-[2-(2-メトキシエトキシ)エチル]  
フェニル=4-メトキシフェニル=ケトン(0.14 g, 0.30 mmol)から、酢酸  
(4.0 mL)、トリフェニルホスフィン(0.13 g, 0.48 mmol)および酢酸パラジウ  
ム(II)(26 mg, 0.12 mmol)を用いて、化合物 1 2 (59 mg, 52%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.94 (s, 1H), 7.70 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.91 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.30 (s, 1H), 5.21 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.44-3.31 (m, 6H), 3.32 (s, 3H), 2.79 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.64 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.16 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ); 375  $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 1 3 : 2-[2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メトキシ  
ベンゾイル)フェニル]-N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アセタ  
ミド(化合物 1 3)の合成

実施例 1 0 の工程 2 に準じて、実施例 1 0 の工程 1 にて得られた 2-エチ  
ル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸  
(0.10 g, 0.30 mmol)から、N-ヒドロキシコハク酸イミド(0.11 g, 0.96 mmol)、  
1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩  
(0.12 g, 0.61 mmol)、ジエタノールアミン(0.087 mL, 0.91 mmol)およびN,  
N-ジメチルホルムアミド(1.0 mL)を用いて、化合物 1 3 (40 mg, 30%)を得  
た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.77 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 6.91 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 6.31 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.69 (s, 2H), 3.60 (t,  $J = 5.40$  Hz,

2H), 3.30-3.29 (m, 2H), 3.41 (q,  $J = 5.4$  Hz, 4H), 2.54 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 1.07 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ); 418  $[M+H]^+$

実施例 14 : 2- [2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル]-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルアセタミド (化合物 14) の合成

実施例 10 の工程 2 に準じて、実施例 10 の工程 1 にて得られた 2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸 (43 mg, 0.13 mmol) から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物 (40 mg, 0.26 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩 (50 mg, 0.26 mmol)、2-(メチルアミノ)エタノール (29 mg, 0.39 mmol) および N, N-ジメチルホルムアミド (0.50 mL) を用いて、化合物 14 (19 mg, 37%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.78 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.91 (br. d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.32 および 6.31 (s, 計 1H), 3.844 および 3.839 (s, 計 3H), 3.67 および 3.60 (s, 計 2H), 3.58 (t, 1H), 3.41 (t, 1H), 3.33 (t, 1H), 3.20 (t, 1H), 2.98 および 2.69 (s, 計 3H), 2.59-2.52 (m, 2H), 1.10-1.04 (m, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ); 388  $[M+H]^+$

実施例 15 : 3, 5-ジヒドロキシ-2-ヨード-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸メチル (化合物 15) の合成

(工程 1)

実施例 5 の工程 4 に準じて、実施例 5 の工程 1 にて得られる 3, 5-ジアリルオキシフェニル酢酸メチル (5.2 g, 20 mmol) から、トリフルオロ酢酸 (40 mL)、4-メトキシ安息香酸 (9.1 g, 3.3 mmol) および無水トリフルオロ酢酸 (8.0 mL) を用いて、3, 5-ジアリルオキシ-2-(4-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸メチル (4.4 g, 53%) を得た。

APCI-MS ( $m/z$ ); 397  $[M+H]^+$

(工程 2)

実施例 4 の工程 1 に準じて、実施例 15 の工程 1 にて得られた 3, 5-ジアリルオキシ-2-(4-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸メチル (1.1 g, 2.9 mmol) から、ヨウ素 (0.73 g, 2.9 mmol)、[ビス(トリフルオロアセトキシ)ヨード]ベンゼン (1.3 g, 2.9 mmol) およびクロロホルム (30 mL) を用いて、3, 5-ジアリルオキシ-2-ヨード-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸メチル (1.0 g, 69%) を得た。

APCI-MS (m/z); 523 [M+H]<sup>+</sup>

(工程 3)

実施例 15 の工程 2 にて得られた 3, 5-ジアルキルオキシ-2-ヨード-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸メチル(80 mg, 0.15 mmol)を 1, 4-ジオキサン(1.0 ml)に溶解し、得られた溶液に二酸化セレン(36 mg, 0.34 mmol)および酢酸(0.028 ml, 0.46 mL)を加えて 75℃で半日間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ入れ、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=9/1)にて精製し、化合物 15 (1.2 mg, 8.2%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 270 MHz) δ (ppm): 8.05 (brs, 1H), 7.71 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.63 (s, 1H), 6.03 (brs, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 3.56 (s, 3H)

FAB-MS (m/z); 443 [M+H]<sup>+</sup>

実施例 16 : 2-[2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル]-N-メチル-N-(ピリジン-3-イルメチル)アセタミド (化合物 16) の合成

実施例 10 の工程 2 に準じて、実施例 10 の工程 1 にて得られる 2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸 (54 mg, 0.16 mmol) から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物(90 mg, 0.59 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩 (94 mg, 0.49 mmol)、メチル (ピリジン-3-イルメチル) アミン(60 mg, 0.49 mmol)およびN, N-ジメチルホルムアミド(0.50 mL)を用いて、化合物 16 (27 mg, 38%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz) δ (ppm): 8.47-8.35 (m, 2H), 7.81-7.75 (m, 2H), 7.55-7.21 (m, 2H), 6.95-6.90 (m, 2H), 6.33 (s, 0.75H), 6.32 (s, 0.25H), 4.60 (s, 0.5H), 4.41 (s, 1.5H), 3.85 (s, 2.25H), 3.84 (s, 0.75H), 3.72 (s, 1.5H), 3.66 (s, 0.5H), 2.92 (s, 2.25H), 2.75 (s, 0.75H), 2.57 (q, J = 7.3 Hz, 1.5H), 2.48 (q, J = 7.3 Hz, 0.5H), 1.08 (t, J = 7.3 Hz, 2.25H), 1.01 (t, J = 7.3 Hz, 0.75H)

APCI-MS (m/z); 435 [M+H]<sup>+</sup>

実施例 17 : 2-(4-{2-[2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル]アセチル}ピペラジーン-1-イル)ベンゼンカルボニトリル (化合物 17) の合成

実施例 10 の工程 2 に準じて、実施例 10 の工程 1 にて得られる 2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸



(54 mg, 0.16 mmol)から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物(90 mg, 0.59 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩(94 mg, 0.49 mmol)、2-ピペラジニルベンゼンカルボニトリル(95 mg, 0.51 mmol)およびN,N-ジメチルホルムアミド(0.50 mL)を用いて、化合物 1.7 (46 mg, 57%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.78 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.63-7.56 (m, 2H), 7.11 (dt,  $J = 1.0, 7.6$  Hz, 1H), 7.04 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 6.91 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 6.33 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 3.61 (brt,  $J = 4.9$  Hz, 2H), 3.50 (brt,  $J = 4.9$  Hz, 2H), 2.99 (brt,  $J = 4.9$  Hz, 2H), 2.80 (brt,  $J = 4.9$  Hz, 2H), 2.58 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.09 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H)

FAB-MS ( $m/z$ ): 501  $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 18: 5-アリルオキシ-3-ヒドロキシ-2-(4-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸メチル (化合物 18) の合成

実施例 15 の工程 1 にて得られた 3, 5-ジアリルオキシ-2-(4-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸メチル(100 mg, 0.25 mmol)をジクロロメタン(10 mL)に溶解し、 $-78^\circ\text{C}$ に冷却した後、得られた溶液に 1.0 mol/L 三臭化ホウ素のヘキサン溶液(0.50 mL, 0.5 mmol)を加えて $-78^\circ\text{C}$ で 30 分間攪拌した。反応液にメタノールおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を順次加えてクロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=20/1)にて精製し、化合物 18 (54 mg, 61%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 9.83 (s, 1H), 7.61 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 6.91 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 6.48 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.42 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.04 (m, 1H), 5.43 (dd,  $J = 7.7, 1.7$  Hz, 1H), 5.32 (dd,  $J = 7.7, 1.7$  Hz, 1H), 4.56 (dt,  $J = 5.3, 1.5$  Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.37 (s, 2H)

FAB-MS ( $m/z$ ): 357  $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 19: 3, 5-ジヒドロキシ-2-(4-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸メチル (化合物 19) および 3, 5-ジヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシベンゾイル)フェニル酢酸メチル (化合物 20) の合成

実施例 15 の工程 1 にて得られた 3, 5-ジアリルオキシ-2-(4-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸メチル(100 mg, 0.25 mmol)をジクロロメタン(10 mL)に溶解し、得られた溶液に 1.0 mol/L 三臭化ホウ素のヘキサン溶液(2.0 mL, 2.0 mmol)を加えて室温で 1 時間攪拌した。反応液にメタノールを加えて 10 分間攪拌した後、減圧下で濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=9/1)にて精製し、化合物 19 (9.9 mg, 13%)および化合物 20 (38 mg, 51%)をそれぞれ得た。

## 化合物 19

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 9.21 (brs, 1H), 7.65 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.90 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.33 (brs, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.37 (s, 2H)

FAB-MS ( $m/z$ ); 317  $[\text{M}+\text{H}]^+$

## 化合物 20

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 9.46 (brs, 3H), 7.52 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.77 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.25 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 6.22 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.31 (s, 2H)

FAB-MS ( $m/z$ ); 303  $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 20: 2-[2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル]-1-(3-ヒドロキシピペリジノ)エタノン(化合物 21)の合成

実施例 10 の工程 2 に準じて、実施例 10 の工程 1 にて得られる 2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸 (93 mg, 0.28 mmol) から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物 (0.12 g, 0.75 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩 (0.13 g, 0.68 mmol)、3-ヒドロキシピペリジン (0.12 g, 1.2 mmol) および  $N,N$ -ジメチルホルムアミド (1.0 mL) を用いて、化合物 21 (50 mg, 43%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.63 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 6.92 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 6.33 (brs, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.70-3.52 (m, 3H), 3.45 (brs, 2H), 3.03 (brt,  $J = 10.4$  Hz, 1H), 2.78 (brt,  $J = 9.7$  Hz, 1H), 2.36 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.56 (m, 1H), 1.39 (m, 1H), 1.15 (m, 1H), 0.97 (m, 1H), 0.97 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ); 414  $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 21: 2-[2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル]-1-[3-(ヒドロキシメチル)ピペリジノ]エタノン(化合物 22)の合成

実施例 10 の工程 2 に準じて、実施例 10 の工程 1 にて得られる 2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸 (99 mg, 0.30 mmol) から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物 (0.11 g, 0.72 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩 (0.13 g, 0.68 mmol)、3-(ヒドロキシメチル)ピペリジン (0.14 g, 1.2 mmol) および  $N,N$ -ジメチルホルムアミド (1.0 mL) を用いて、

化合物 2 2 (46 mg, 57%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.77 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 6.90 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 6.32 (brs, 1H), 4.14 (m, 0.5H), 4.14-3.68 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.62-3.59 (m, 2H), 3.44-3.25 (m, 2H), 2.92 (m, 0.5H), 2.75 (dd,  $J = 10.4, 13.7$  Hz, 0.5H), 2.61-2.43 (m, 2.5H), 2.31 (dd,  $J = 9.9, 12.7$  Hz, 0.5H), 1.70-1.04 (m, 5H), 1.07 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ): 428  $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 2 2 : 1 - { 2 - [ 2 - エチル - 3 , 5 - ジヒドロキシ - 6 - ( 4 - メトキシベンゾイル ) フェニル ] アセチル } ピペリジシン - 3 - カルボキサミド ( 化合物 2 3 ) の合成

実施例 1 0 の工程 2 に準じて、実施例 1 0 の工程 1 にて得られる 2 - エチル - 3 , 5 - ジヒドロキシ - 6 - ( 4 - メトキシベンゾイル ) フェニル酢酸 (0.10 g, 0.31 mmol) から、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物 (0.12 g, 0.75 mmol)、1 - ( 3 - ジメチルアミノプロピル ) - 3 - エチルカルボジイミド・塩酸塩 (0.13 g, 0.68 mmol)、ピペリジシン - 3 - カルボキサミド (0.16 g, 1.2 mmol) および  $N, N$  - ジメチルホルムアミド (1.0 mL) を用いて、化合物 2 3 (72 mg, 52%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.77 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 6.95-6.90 (m, 2H), 6.32 および 6.31 (s, 計 1H), 4.26 (m, 0.5H), 4.05 (m, 0.5H), 3.84 (s, 3H), 3.89-3.56 (m, 3H), 3.11-2.86 (m, 1H), 2.64-2.24 (m, 4H), 2.04-1.31 (m, 4H), 1.07 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ): 441  $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 2 3 : 1 - { 2 - [ 2 - エチル - 3 , 5 - ジヒドロキシ - 6 - ( 4 - メトキシベンゾイル ) フェニル ] アセチル } ピペリジシン - 4 - カルボキサミド ( 化合物 2 4 ) の合成

実施例 1 0 の工程 2 に準じて、実施例 1 0 の工程 1 にて得られる 2 - エチル - 3 , 5 - ジヒドロキシ - 6 - ( 4 - メトキシベンゾイル ) フェニル酢酸 (0.10 g, 0.31 mmol) から、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物 (0.12 g, 0.75 mmol)、1 - ( 3 - ジメチルアミノプロピル ) - 3 - エチルカルボジイミド・塩酸塩 (0.14 g, 0.73 mmol)、ピペリジシン - 4 - カルボキサミド (0.16 g, 1.2 mmol) および  $N, N$  - ジメチルホルムアミド (1.0 mL) を用いて、化合物 2 4 (13 mg, 9.7%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.77 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 6.90 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 6.32 (brs, 1H), 4.22 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.61 および 3.59 (s, 計 2H), 3.40-3.29 (m, 2H), 3.11-3.00 (m, 2H), 2.80-2.35 (m, 2H), 2.18-1.20 (m, 4H), 1.07 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 441 [M+H]<sup>+</sup>

実施例 24 : 2- [2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メトキシベンゾイル) フェニル] -1-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル) エタノン (化合物 25) の合成

実施例 10 の工程 2 に準じて、実施例 10 の工程 1 にて得られる 2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メトキシベンゾイル) フェニル酢酸 (98 mg, 0.30 mmol) から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物 (0.12 g, 0.75 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩 (0.13 g, 0.68 mmol)、3-ヒドロキシピロリジン (0.13 mL, 1.4 mmol) および N, N-ジメチルホルムアミド (1.0 mL) を用いて、化合物 25 (17 mg, 15%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 270 MHz) δ (ppm): 9.36 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 7.63 (brd, J = 9.0 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.32 (s, 1H), 4.92 および 4.80 (d, J = 3.5 Hz, 計 1H), 4.18 および 4.05 (m, 計 1H), 3.80 (s, 3H), 3.38-3.29 (m, 3H), 3.11-2.97 (m, 3H), 2.40 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.73 (m, 1H), 1.55 (m, 1H), 0.98 (t, J = 7.5 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 400 [M+H]<sup>+</sup>

実施例 25 : N-(2, 3-ジヒドロキシプロピル)-2-[2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メトキシベンゾイル) フェニル]-N-メチルアセタミド (化合物 26) の合成

実施例 10 の工程 2 に準じて、実施例 10 の工程 1 にて得られる 2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メトキシベンゾイル) フェニル酢酸 (0.11 g, 0.32 mmol) から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物 (0.13 g, 0.82 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩 (0.15 g, 0.76 mmol)、3-メチルアミノ-1, 2-プロパンジオール (0.13 mL, 1.3 mmol) および N, N-ジメチルホルムアミド (1.0 mL) を用いて、化合物 26 (62 mg, 46%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 270 MHz) δ (ppm): 9.36 および 9.32 (s, 計 1H), 9.07 および 9.03 (s, 計 1H), 7.63 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.32 および 6.30 (s, 計 1H), 4.83 (m, 0.5H), 4.62 (m, 0.5H), 4.53 (m, 0.5H), 4.32 (m, 0.5H), 3.79 (s, 3H), 3.60-2.90 (m, 7H), 2.90 および 2.59 (s, 計 3H), 2.38-2.35 (m, 2H), 1.01-0.92 (m, 3H)

APCI-MS (m/z); 418 [M+H]<sup>+</sup>

実施例 26 : 3-ヒドロキシ-5-メトキシ-2-(4-メトキシベンゾイル) フェニル酢酸メチル (化合物 27) の合成

(工程 1)

実施例 19 にて得られる化合物 19 (0.76 g, 2.1 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (12 mL) に溶解し、室温で、得られた溶液に炭酸カリウム (0.66 g, 4.8 mmol) およびヨウ化メチル (0.34 mL, 5.5 mmol) を加えて室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液 (30 mL) および水 (0.20 L) を加えて酢酸エチル (0.20 L) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で濃縮することにより 3, 5-ジメトキシ-2-(4-メトキシベンゾイル) フェニル酢酸メチルを得た。

APCI-MS (m/z); 371 [M+H]<sup>+</sup>

(工程 2)

アルゴン雰囲気下、トリフェニルホスフィン (0.22 g, 0.84 mmol) および酢酸パラジウム(II) (47 mg, 0.21 mmol) をテトラヒドロフラン (2.0 mL) に溶解し、室温で 10 分間攪拌した。反応混合物に、実施例 26 の工程 1 にて得られた 3, 5-ジメトキシ-2-(4-メトキシベンゾイル) フェニル酢酸メチル (0.78 g, 2.1 mmol) のギ酸 (20 mL) 溶液を加えて 80°C で 5 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン = 1/4 ~ 1/1) にて精製し、化合物 27 (0.39 g, 56%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 270 MHz) δ (ppm): 7.77 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.77 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.40 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.70 (brs, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 3.49 (s, 6H)

APCI-MS (m/z); 331 [M+H]<sup>+</sup>

実施例 27: 2-[2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メトキシベンゾイル) フェニル]-N-(ピリジン-3-イルメチル) アセタミド (化合物 28) の合成

実施例 10 の工程 2 に準じて、実施例 10 の工程 1 にて得られる 2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メトキシベンゾイル) フェニル酢酸 (98 mg, 0.29 mmol) から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物 (0.11 g, 0.72 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩 (0.13 g, 0.68 mmol)、(ピリジン-3-イルメチル) アミン (0.12 mL, 1.2 mmol) および N, N-ジメチルホルムアミド (1.0 mL) を用いて、化合物 28 (62 mg, 46%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 270 MHz) δ (ppm): 8.38-8.36 (m, 2H), 8.06 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 7.77 (brd, J = 9.0 Hz, 2H), 7.60 (brd, J = 7.9 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 4.8, 7.9 Hz, 1H), 6.91 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.27 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.46 (s, 2H), 2.60 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.05 (t, J = 7.5 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 421 [M+H]<sup>+</sup>

実施例 28 : 2- (3, 4-ジメトキシベンゾイル) -6-エチル-3, 5-ジヒドロキシフェニル酢酸メチル (化合物 29) の合成

(工程 1)

実施例 5 の工程 4 に準じて、実施例 5 の工程 3 にて得られる 3, 5-ジアリルオキシ-2-エチルフェニル酢酸メチル(0.69 g, 2.4 mmol)から、3, 4-ジメトキシ安息香酸(0.95 g, 5.2 mmol)、トリフルオロ酢酸(3.0 mL)および無水トリフルオロ酢酸(0.70 mL)を用いて、3, 5-ジアリルオキシ-2- (3, 4-ジメトキシベンゾイル) -6-エチルフェニル酢酸メチル(0.87 g, 81%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 270 MHz) δ (ppm): 7.54 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.06 (m, 1H), 5.71 (m, 1H), 5.45 (dq, J = 17.3, 1.6 Hz, 1H), 5.30 (dq, J = 10.6, 1.6 Hz, 1H), 5.09-5.02 (m, 2H), 4.57 (dt, J = 4.9, 1.6 Hz, 2H), 4.38 (dt, J = 4.9, 1.6 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.63 (s, 2H), 3.46 (s, 3H), 2.65 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.10 (t, J = 7.4 Hz, 3H)

ESI-MS (m/z); 455 [M+H]<sup>+</sup>

(工程 2)

実施例 5 の工程 5 に準じて、実施例 28 の工程 1 にて得られた 3, 5-ジアリルオキシ-2- (3, 4-ジメトキシベンゾイル) -6-エチルフェニル酢酸メチル(0.87 g, 1.9 mmol)から、酢酸(15 mL)、トリフェニルホスフィン(0.39 g, 1.5 mmol)および酢酸パラジウム(II)(86 mg, 0.38 mmol)を用いて、化合物 29 (0.30 g, 42%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 270 MHz) δ (ppm): 7.44 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 2.0, 8.6 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.53 (s, 2H), 3.44 (s, 3H), 2.58 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.07 (t, J = 7.3 Hz, 3H)

ESI-MS (m/z); 375 [M+H]<sup>+</sup>

実施例 29 : 2- [2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6- (4-メトキシベンゾイル) フェニル] -1- (4-フェニルピペラジン-1-イル) エタノン (化合物 30) の合成

実施例 10 の工程 2 に準じて、実施例 10 の工程 1 にて得られる 2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6- (4-メトキシベンゾイル) フェニル酢酸(95 mg, 0.29 mmol)から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物(0.11 g, 0.72 mmol)、1- (3-ジメチルアミノプロピル) -3-エチルカルボ

ジイミド・塩酸塩(0.13 g, 0.66 mmol)、1-フェニルピペラジン(0.18 mL, 1.2 mmol)およびN, N-ジメチルホルムアミド(1.0 mL)を用いて、化合物 30 (95 mg, 70%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 9.37 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 7.62 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.20 (t,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 6.88-6.76 (m, 5H), 6.33 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.51 (brs, 4H), 3.31 (brs, 2H), 2.93 (brs, 2H), 2.76 (brs, 2H), 2.40 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 0.99 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H)

APCI-MS (m/z): 473 [M-H]

実施例 30: 2-[2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル]-1-(4-ヒドロキシ-4-フェニルピペリジン)エタノン (化合物 31) の合成

実施例 10 の工程 2 に準じて、実施例 10 の工程 1 にて得られる 2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸 (96 mg, 0.29 mmol) から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物 (0.11 g, 0.72 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩 (0.13 g, 0.67 mmol)、4-ヒドロキシ-4-フェニルピペリジン (0.21 g, 1.2 mmol) および N, N-ジメチルホルムアミド (1.0 mL) を用いて、化合物 31 (82 mg, 58%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 9.37 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 7.66 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 7.33-7.29 (m, 4H), 7.22 (m, 1H), 6.92 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 6.32 (s, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.09-4.01 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.59 (d,  $J = 16.5$  Hz, 1H), 3.46 (d,  $J = 16.5$  Hz, 1H), 3.30 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.50-2.35 (m, 2H), 1.60-1.24 (m, 4H), 1.00 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H)

APCI-MS (m/z): 488 [M-H]

実施例 31: 2-[2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル]-1-[4-(ピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]エタノン (化合物 32) の合成

実施例 10 の工程 2 に準じて、実施例 10 の工程 1 にて得られる 2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸 (92 mg, 0.28 mmol) から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物 (0.11 g, 0.72 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド (0.10 g, 0.64 mmol)、1-(ピリミジン-2-イル)ピペラジン・2 塩酸塩 (0.27 g, 1.1 mmol) および N, N-ジメチルホルムアミド (1.0 mL) を用いて、化合物 32 (26 mg, 19%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CD $_3$ OD, 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 8.32 (d,  $J = 4.6$  Hz, 2H), 7.75 (d,  $J = 9.1$  Hz, 2H), 6.87 (d,  $J = 9.1$  Hz, 2H), 6.61 (t,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 6.33 (s,

$^1\text{H}$ ), 3.79 (s, 3H), 3.65 (brs, 4H), 3.50-3.44 (m, 4H), 3.40-3.34 (m, 2H), 2.58 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 1.09 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ); 477  $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 3.2 : 2- [2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル]-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-(2-メトキシエチル)アセタミド (化合物 3.3) の合成

実施例 1.0 の工程 2 に準じて、実施例 1.0 の工程 1 にて得られる 2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸 (0.10 g, 0.30 mmol) から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物 (0.12 g, 0.78 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩 (0.13 g, 0.68 mmol)、参考例 1 で得られる 2-(2-メトキシエチルアミノ)エタノール (0.15 g, 1.2 mmol) および N, N-ジメチルホルムアミド (1.0 mL) を用いて、化合物 3.3 (45 mg, 34%) を得た。

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.80 (brd,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 6.93 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 6.32 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.72 および 3.70 (s, 計 2H), 3.61-3.28 (m, 8H), 3.18-3.12 (m, 3H), 2.62-2.50 (m, 2H), 1.08 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ); 430  $[\text{M}-\text{H}]^-$

実施例 3.3 : 6-[2-(2, 3-ジヒドロキシプロピルオキシ)エチル]-5-エチル-2, 4-ジヒドロキシフェニル=2-フルオロ-4-メトキシフェニル=ケトン (化合物 3.4) の合成

(工程 1)

実施例 1 の工程 3 に準じて、実施例 7 の工程 4 にて得られる 2-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-エチルフェニル]エタノール (4.5 g, 17 mmol) から、60% 水素化ナトリウム鉱油分散物 (2.7 g, 68 mmol)、臭化アリル (5.8 mL, 67 mmol) および N, N-ジメチルホルムアミド (90 mL) を用いて、1-(2-アリルオキシエチル)-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-エチルベンゼン (4.2 g, 81%) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 6.67 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 6.56 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 5.93 (ddt,  $J = 17.2, 10.8, 5.9$  Hz, 1H), 5.27 (dq,  $J = 17.2, 1.1$  Hz, 1H), 5.19 (dq,  $J = 10.8, 1.1$  Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.00 (dt,  $J = 5.9, 1.1$  Hz, 2H), 3.60 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 2.90 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 2.63 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 1.10 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H)

(工程 2)



実施例 1 の工程 4 に準じて、実施例 3 3 の工程 1 にて得られた 1 - (2 - アリルオキシエチル) - 3, 5 - ビス (メトキシメトキシ) - 2 - エチルベンゼン (4.2 g, 14 mmol) から、N - ブロモコハク酸イミド (2.7 g, 15 mmol) および N, N - ジメチルホルムアミド (60 mL) を用いて、3 - (2 - アリルオキシエチル) - 1, 5 - ビス (メトキシメトキシ) - 2 - ブロモ - 4 - エチルベンゼン (5.0 g, 95%) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 6.87 (s, 1H), 5.93 (ddt,  $J = 17.2$ , 10.5, 5.8 Hz, 1H), 5.26 (dq,  $J = 17.2$ , 1.5 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 5.19-5.17 (m, 1H), 4.02 (dt,  $J = 5.8$ , 1.5 Hz, 2H), 3.58 (t,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.18 (t,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 2.68 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 1.11 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H)

### (工程 3)

実施例 3 3 の工程 2 にて得られた 3 - (2 - アリルオキシエチル) - 1, 5 - ビス (メトキシメトキシ) - 2 - ブロモ - 4 - エチルベンゼン (5.0 g, 13 mmol) をテトラヒドロフラン (50 mL) と水 (10 mL) の混合溶媒に溶解し、室温で攪拌しながら、得られた溶液に 4 - メチルモルホリン N - オキシド (1.9 g, 16 mmol) および 2.5% 四酸化オスミウムの 2 - メチル - 2 - プロパノール溶液 (1.0 mL) を加えて終夜攪拌した。反応液に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えてさらに 2 時間攪拌し、反応液を酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層をあわせて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で濃縮することにより、3 - {2 - [3, 5 - ビス (メトキシメトキシ) - 2 - ブロモ - 6 - エチルフェニル] エトキシ} プロパン - 1, 2 - ジオールを得た。得られた 3 - {2 - [3, 5 - ビス (メトキシメトキシ) - 2 - ブロモ - 6 - エチルフェニル] エトキシ} プロパン - 1, 2 - ジオールを N, N - ジメチルホルムアミド (50 mL) に溶解し、室温で攪拌しながら、2, 2 - ジメトキシプロパン (6.4 mL, 52 mmol) および p - トルエンスルホン酸・1 水和物 (0.12 g, 0.63 mmol) を加えて 30 分間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、反応液を酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層をあわせて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン = 1/9 ~ 1/4) にて精製し、1, 5 - ビス (メトキシメトキシ) - 3 - {2 - [(2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メトキシ] エチル} - 2 - ブロモ - 4 - エチルベンゼン (5.6 g, 93%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 6.87 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 4.28 (m, 1H), 4.06 (dd,  $J = 8.2$ , 6.4 Hz, 1H), 3.73 (dd,  $J = 8.2$ , 6.4 Hz, 1H), 3.65-3.46 (m, 4H), 3.52 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.17 (t,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 2.68 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 1.43 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.11 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H)

ESI-MS (m/z); 480, 482 [M+NH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>

## (工程 4)

実施例 1 の工程 5 に準じて、実施例 33 の工程 3 にて得られた 1, 5-ビス(メトキシメトキシ)-3-{2-[ (2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル) メトキシ] エチル}-2-ブロモ-4-エチルベンゼン(0.39 g, 0.84 mmol)から、1.5 mol/L n-ブチルリチウムのテトラヒドロフラン溶液(1.0 mL, 1.5 mmol)、2-フルオロ-4-メトキシベンズアルデヒド(0.13 g, 0.84 mmol)およびテトラヒドロフラン(10 mL)を用いて、(4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-2-{2-[ (2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル) メトキシ] エチル}-3-エチルフェニル)(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)メタノールを得た。さらに、(4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-2-{2-[ (2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル) メトキシ] エチル}-3-エチルフェニル)(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)メタノールから、ニクロム酸ピリジニウム(0.16 g, 0.43 mmol)およびジクロロメタン(10 mL)を用いて、4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-2-{2-[ (2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル) メトキシ] エチル}-3-エチルフェニル=2-フルオロ-4-メトキシフェニル=ケトン(0.21 g, 46%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm): 7.72 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.70 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 13, 2.3 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.14 (m, 1H), 3.97 (dd, J = 8.3, 6.4 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.62 (dd, J = 8.3, 6.4 Hz, 1H), 3.60-3.53 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.42 (dd, J = 9.9, 5.8 Hz, 1H), 3.35 (dd, J = 9.9, 5.8 Hz, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.81 (dd, J = 9.9, 6.8 Hz, 2H), 2.66 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.38 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.13 (t, J = 7.4 Hz, 3H)

## (工程 5)

実施例 1 の工程 6 に準じて、実施例 33 の工程 4 にて得られた 4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-2-{2-[ (2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル) メトキシ] エチル}-3-エチルフェニル=2-フルオロ-4-メトキシフェニル=ケトン(0.12 g, 0.23 mmol)から、メタノール(2.0 mL)および 4 mol/L 塩化水素の 1, 4-ジオキササン溶液(2.0 mL)を用いて、化合物 34 (54 mg, 60%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz) δ (ppm): 7.52 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.68 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.62 (dd, J = 13, 2.5 Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.57 (m, 1H), 3.45-3.20 (m, 6H), 2.70 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 2.54 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.03 (t, J = 7.4 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 407 [M-H]<sup>+</sup>

実施例 34 : 2-[2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル]-1-[4-(3-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル]エタノン(化合物 35)の合成

実施例 10 の工程 2 に準じて、実施例 10 の工程 1 にて得られる 2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸(93 mg, 0.28 mmol)から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物(0.11 g, 0.72 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩(0.13 g, 0.68 mmol)、1-(3-メトキシフェニル)ピペラジン(0.22 g, 1.1 mmol)および N, N-ジメチルホルムアミド(1.0 mL)を用いて、化合物 35 (0.11 g, 74%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.75 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 7.13 (t,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 6.84 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 6.50-6.41 (m, 3H), 6.33 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 3.57-3.52 (m, 2H), 3.45-3.41 (m, 2H), 2.96-2.92 (m, 2H), 2.76-2.72 (m, 2H), 2.58 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 1.09 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ): 505  $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 35 : 1-アセチル-4-{2-[2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル]アセチル}ピペラジン(化合物 36)の合成

実施例 10 の工程 2 に準じて、実施例 10 の工程 1 にて得られる 2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸(89 mg, 0.27 mmol)から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物(0.11 g, 0.72 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩(0.12 g, 0.63 mmol)、1-アセチルピペラジン(0.14 g, 1.1 mmol)および N, N-ジメチルホルムアミド(1.0 mL)を用いて、化合物 36 (77 mg, 65%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 80°C, 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 9.39 (brs, 1H), 9.09 (brs, 1H), 7.65 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 6.92 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 6.35 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.50 (s, 2H), 3.25-3.07 (m, 8H), 2.50-2.41 (m, 2H), 1.96 (s, 3H), 1.01 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ): 439  $[\text{M}-\text{H}]^-$

実施例 36 : 2-[2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル]-1-(4-メチルピペラジン-1-イル)エタノン(化合物 37)の合成

実施例 10 の工程 2 に準じて、実施例 10 の工程 1 にて得られる 2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸

(95 mg, 0.29 mmol)から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物(0.11 g, 0.72 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩(0.13 g, 0.68 mmol)、1-メチルピペラジン(0.13 mL, 1.2 mmol)およびN,N-ジメチルホルムアミド(1.0 mL)を用いて、化合物37 (58 mg, 49%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ (ppm): 9.35 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.32 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.44 (s, 2H), 3.31 (brs, 2H), 3.16 (brs, 2H), 2.38 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.06 (brs, 5H), 1.92 (brs, 2H), 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 413 [M+H]<sup>+</sup>

実施例37: 2-[2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル]-1-(6, 7-ジメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)エタノン(化合物38)の合成

実施例10の工程2に準じて、実施例10の工程1にて得られる2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸(98 mg, 0.30 mmol)から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物(0.12 g, 0.75 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド(0.11 g, 0.69 mmol)、6, 7-ジメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン・塩酸塩(0.28 g, 1.2 mmol)およびN,N-ジメチルホルムアミド(1.0 mL)を用いて、化合物38 (61 mg, 41%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 80°C, 300 MHz) δ (ppm): 9.09 (brs, 1H), 8.81 (brs, 1H), 7.60 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.83 (brd, J = 8.7 Hz, 2H), 6.67 (s, 2H), 6.35 (s, 1H), 4.31 (brs, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.55 (s, 2H), 3.46 (brs, 2H), 3.07 (s, 1H), 2.54-2.40 (m, 4H), 0.99 (t, J = 7.2 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 504 [M-H]<sup>+</sup>

実施例38: 2-[2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル]-N-(フラン-2-イルメチル)-N-メチルアセタミド(化合物39)の合成

実施例10の工程2に準じて、実施例10の工程1にて得られる2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸(96 mg, 0.29 mmol)から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物(0.11 g, 0.72 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩(0.13 g, 0.67 mmol)、N-メチルフルフリルアミン(0.13 mL, 1.2 mmol)およびN,N-ジメチルホルムアミド(1.0 mL)を用いて、化合物39 (86 mg, 70%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $80^\circ\text{C}$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 9.09 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.66 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.47 (bs, 1H), 6.92 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 6.34 (s, 1H), 6.32 (bs, 1H), 6.10 (brs, 1H), 4.33 (brs, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.56 (brs, 2H), 2.80 (brs, 3H), 2.39 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 0.99 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ); 422  $[\text{M-H}]^-$

実施例 39 : 2- [2-エチルー3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル] -1-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル] エタノン (化合物 40) の合成

実施例 10 の工程 2 に準じて、実施例 10 の工程 1 にて得られる 2-エチルー3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸 (93 mg, 0.28 mmol) から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物 (0.11 g, 0.72 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩 (0.13 g, 0.65 mmol)、1-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン (0.14 mL, 1.1 mmol) および  $N,N$ -ジメチルホルムアミド (1.0 mL) を用いて、化合物 40 (39 mg, 32%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.76 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 6.93 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 6.32 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.70 (t,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.54 (brs, 2H), 3.42 (brs, 2H), 2.71-2.46 (m, 8H), 1.08 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ); 441  $[\text{M-H}]^-$

実施例 40 : 2- [2-(3, 4-ジメトキシベンゾイル)-6-エチルー3, 5-ジヒドロキシフェニル] -1-(4-フェニルピペラジン-1-イル) エタノン (化合物 41) の合成

(工程 1)

実施例 10 の工程 1 に準じて、実施例 28 にて得られる化合物 29 (0.34 g, 0.89 mmol) から、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (10 mL) およびアセトニトリル (10 mL) を用いて、2-(3, 4-ジメトキシベンゾイル)-6-エチルー3, 5-ジヒドロキシフェニル酢酸を定量的に得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.46 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.40 (dd,  $J = 2.0, 8.4$  Hz, 1H), 6.94 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.50 (m, 2H), 2.59 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 1.09 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H)

FAB-MS ( $m/z$ ); 361  $[\text{M+H}]^+$

(工程 2)

実施例 10 の工程 2 に準じて、実施例 40 の工程 1 にて得られた 2- (3, 4-ジメトキシベンゾイル)-6-エチル-3, 5-ジヒドロキシ) フェニル酢酸(0.10 g, 0.29 mmol)から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物(0.11 g, 0.71 mmol)、1- (3-ジメチルアミノプロピル) -3-エチルカルボジイミド・塩酸塩(0.13 g, 0.66 mmol)、1-フェニルピペラジン(0.13 mL, 0.86 mmol)およびN, N-ジメチルホルムアミド(1.0 mL)を用いて、化合物 41 (49 mg, 34%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 9.35 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 7.24-7.17 (m, 4H), 6.90-6.76 (m, 4H), 6.33 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.51-3.28 (m, 6H), 2.92-2.84 (m, 2H), 2.75-2.67 (m, 2H), 2.40 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 0.99 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H)

ESI-MS ( $m/z$ ): 505  $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 41 : 2- [2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6- (4-メトキシベンゾイル) フェニル] -N, N-ジメチルアセタミド (化合物 42) の合成

実施例 10 の工程 2 に準じて、実施例 10 の工程 1 にて得られる 2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6- (4-メトキシベンゾイル) フェニル酢酸(92 mg, 0.28 mmol)から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・ジメチルアミン塩(0.22 g, 1.1 mmol)、1- (3-ジメチルアミノプロピル) -3-エチルカルボジイミド・塩酸塩(0.12 g, 0.65 mmol)およびN, N-ジメチルホルムアミド(1.0 mL)を用いて、化合物 42 (69 mg, 69%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.76 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 6.92 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 6.31 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.58 (s, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.59 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 1.07 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ): 356  $[\text{M}-\text{H}]^-$

実施例 42 : 2- [2- (3, 4-ジメトキシベンゾイル) -6-エチル-3, 5-ジヒドロキシフェニル] -1- [4- (3-ヒドロキシフェニル) ピペラジン-1-イル] エタノン (化合物 43) の合成

実施例 10 の工程 2 に準じて、実施例 10 の工程 1 にて得られる 2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6- (4-メトキシベンゾイル) フェニル酢酸(89 mg, 0.27 mmol)から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物(95 mg, 0.62 mmol)、1- (3-ジメチルアミノプロピル) -3-エチルカルボジイミド・塩酸塩 (0.12 g, 0.63 mmol)、1- (3-ヒドロキシフェニル) ピペラジン(0.19 mg, 1.1 mmol)およびN, N-ジメチルホルムアミド(1.0 mL)を用いて、化合物 43 (86 mg, 65%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.75 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.03 (t,  $J$

= 8.3 Hz, 1H), 6.84 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 6.40-6.30 (m, 4H), 3.74 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 3.54-3.51 (m, 2H), 3.44-3.41 (m, 2H), 2.93-2.89 (m, 2H), 2.73-2.70 (m, 2H), 2.59 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 1.08 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ): 489 [M-H]

実施例 43 : 2- [2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル]-1-モルホリノエタノン (化合物 44) の合成

実施例 10 の工程 2 に準じて、実施例 10 の工程 1 にて得られる 2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸 (90 mg, 0.27 mmol) から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物 (0.10 g, 0.68 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩 (0.12 g, 0.63 mmol)、モルホリン (0.095 mL, 1.1 mmol) および N, N-ジメチルホルムアミド (1.0 mL) を用いて、化合物 44 (68 mg, 63%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.76 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 6.93 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 6.32 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 3.50-3.29 (m, 8H), 2.56 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.08 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ): 398 [M-H]

実施例 44 : 2- [2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル]-N- [3-(2-オキソピロリジニル)プロピル] アセタミド (化合物 45) の合成

実施例 10 の工程 2 に準じて、実施例 10 の工程 1 にて得られる 2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸 (93 mg, 0.28 mmol) から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物 (0.11 g, 0.69 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩 (0.12 g, 0.65 mmol)、1-(3-アミノプロピル)-2-ピロリジノン (0.16 mL, 1.1 mmol) および N, N-ジメチルホルムアミド (1.0 mL) を用いて、化合物 45 (75 mg, 59%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.79 (d,  $J = 9.1$  Hz, 2H), 6.94 (d,  $J = 9.1$  Hz, 2H), 6.34 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.38-3.34 (m, 4H), 3.16 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 3.01 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 2.60 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 2.33 (t,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 2.05-1.97 (m, 2H), 1.60-1.50 (m, 2H), 1.07 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ): 453 [M-H]

実施例 45 : 6- [2-(2, 3-ジヒドロキシプロピルオキシ)エチル]-5-エチル-2, 4-ジヒドロキシフェニル=4-メトキシフェニル=ケトン (化合物 46) の合成

## (工程 1)

実施例 1 の工程 5 に準じて、実施例 33 の工程 3 にて得られた 1, 5-ビス(メトキシメトキシ)-3-{2-[ (2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル) メトキシ] エチル}-2-ブロモ-4-エチルベンゼン(0.51 g, 1.1 mmol)から、1.5 mol/L n-ブチルリチウムのテトラヒドロフラン溶液(1.5 mL, 2.3 mmol)、4-メトキシベンズアルデヒド(0.27 mL, 2.2 mmol)およびテトラヒドロフラン(10 mL)を用いて、(4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-2-{2-[ (2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル) メトキシ] エチル}-3-エチルフェニル) (4-メトキシフェニル) メタノールを得た。さらに、(4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-2-{2-[ (2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル) メトキシ] エチル}-3-エチルフェニル) (4-メトキシフェニル) メタノールから、二クロム酸ピリジニウム(0.83 g, 2.2 mmol)およびジクロロメタン(10 mL)を用いて、4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-2-{2-[ (2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル) メトキシ] エチル}-3-エチルフェニル=4-メトキシフェニル=ケトン(0.29 g, 61%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.79 (d,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 6.90 (d,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 6.83 (s, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.13 (m, 1H), 3.96 (dd,  $J = 8.2, 6.4$  Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.60 (dd,  $J = 8.2, 6.4$  Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.52-3.47 (m, 2H), 3.39 (dd,  $J = 9.9, 5.8$  Hz, 2H), 3.28 (dd,  $J = 9.9, 5.8$  Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.74 (t,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 2.67 (q,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 1.37 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.13 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H)

## (工程 2)

実施例 1 の工程 6 に準じて、実施例 45 の工程 1 にて得られた 4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-2-{2-[ (2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル) メトキシ] エチル}-3-エチルフェニル=4-メトキシフェニル=ケトン(0.29 g, 0.56 mmol)から、4 mol/L 塩化水素の 1, 4-ジオキササン溶液(1.5 mL)およびメタノール(1.5 mL)を用いて、化合物 46 (70 mg, 30%)を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.76 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 6.95 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 6.28 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.62 (m, 1H), 3.46-3.28 (m, 6H), 2.69 (t,  $J = 8.44$  Hz, 2H), 2.63 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 1.12 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ); 389 [ $\text{M}^+\text{H}$ ]

実施例 46 : 2-[2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メトキシベンゾイル) フェニル]-N-[2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチ



ル) エチル] アセタミド (化合物 47) の合成

実施例 10 の工程 2 に準じて、実施例 10 の工程 1 にて得られる 2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メトキシベンゾイル) フェニル酢酸 (96 mg, 0.29 mmol) から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物 (0.11 g, 0.72 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩 (0.13 g, 0.67 mmol)、2-アミノプロパン-1, 3-ジオール (0.10 g, 1.2 mmol) および N, N-ジメチルホルムアミド (1.0 mL) を用いて、化合物 47 (63 mg, 54%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.78 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 6.94 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 6.34 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.76 (m, 1H), 3.54-3.41 (m, 6H), 2.63 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 1.08 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ): 402 [ $\text{M-H}$ ]

実施例 47: 2-[2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メトキシベンゾイル) フェニル]-N-[1-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル) プロパン-2-イル] アセタミド (化合物 48) の合成

実施例 10 の工程 2 に準じて、実施例 10 の工程 1 にて得られる 2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メトキシベンゾイル) フェニル酢酸 (96 mg, 0.29 mmol) から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物 (0.11 g, 0.72 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩 (0.13 g, 0.67 mmol)、2-アミノ-2-メチルプロパン-1, 3-ジオール (0.12 g, 1.2 mmol) および N, N-ジメチルホルムアミド (1.0 mL) を用いて、化合物 48 (32 mg, 26%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.79 (d,  $J = 9.1$  Hz, 2H), 6.94 (d,  $J = 9.1$  Hz, 2H), 6.34 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.51 (d,  $J = 11.2$  Hz, 2H), 3.46 (d,  $J = 11.2$  Hz, 2H), 3.39 (s, 2H), 2.44 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 1.11-1.06 (m, 6H)

APCI-MS ( $m/z$ ): 416 [ $\text{M-H}$ ]

実施例 48: 2-[2-(3, 4-ジメトキシベンゾイル)-6-エチル-3, 5-ジヒドロキシフェニル]-N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル) アセタミド (化合物 49) の合成

実施例 10 の工程 2 に準じて、実施例 40 の工程 1 にて得られた 2-(3, 4-ジメトキシベンゾイル)-6-エチル-3, 5-ジヒドロキシフェニル酢酸 (0.11 g, 0.32 mmol) から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物 (0.12 g, 0.80 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩 (0.14 g, 0.73 mmol)、ジエタノールアミン (0.12 mL, 1.3 mmol) および、N, N-ジメチルホルムアミド (1.0 mL) を用いて、化合

物 4 9 (63 mg, 44%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.46 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.41 (dd,  $J = 2.0, 8.3$  Hz, 1H), 6.94 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.69 (s, 2H), 3.59 (t,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 3.43 (d,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 3.40 (d,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 3.31-3.28 (m, 2H), 2.55 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 1.07 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H)

ES-MS ( $m/z$ ); 448  $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 4 9 : 2 - [ 2 - エチル - 3 , 5 - ジヒドロキシ - 6 - ( 4 - フルオロベンゾイル ) フェニル ] - N , N - ビス ( 2 - ヒドロキシエチル ) アセタミド ( 化合物 5 0 ) の合成

( 工程 1 )

実施例 5 の工程 4 に準じて、実施例 5 の工程 3 にて得られる 3 , 5 - ジアリルオキシ - 2 - エチルフェニル酢酸メチル (0.52 g, 2.2 mmol) から、4 - フルオロ安息香酸 (0.91 g, 6.5 mmol)、トリフルオロ酢酸 (5.0 mL) および無水トリフルオロ酢酸 (1.7 mL) を用いて、3 , 5 - ジアリルオキシ - 2 - エチル - 6 - ( 4 - フルオロベンゾイル ) フェニル酢酸メチル (0.64 g, 83%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.83 (dd,  $J = 5.9, 8.4$  Hz, 2H), 7.06 (t,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.42 (s, 1H), 6.07 (m, 1H), 5.62 (m, 1H), 5.45 (brd,  $J = 17.2$  Hz, 1H), 5.31 (brd,  $J = 10.6$  Hz, 1H), 5.03 (brd,  $J = 10.6$  Hz, 1H), 4.98 (brd,  $J = 18.0$  Hz, 1H), 4.57 (brd,  $J = 4.8$  Hz, 2H), 4.34 (brd,  $J = 4.8$  Hz, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.45 (s, 3H), 2.66 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 1.10 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ); 413  $[\text{M}+\text{H}]^+$

( 工程 2 )

実施例 7 の工程 1 に準じて、実施例 4 9 の工程 1 にて得られる 3 , 5 - ジアリルオキシ - 2 - エチル - 6 - ( 4 - フルオロベンゾイル ) フェニル酢酸メチル (0.87 g, 1.9 mmol) から、ギ酸アンモニウム (0.38 g, 6.0 mmol)、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) ジクロリド (53 mg, 0.076 mmol) および 1 , 4 - ジオキサン (25 mL) を用いて、2 - エチル - 6 - ( 4 - フルオロベンゾイル ) - 3 , 5 - ジヒドロキシフェニル酢酸メチル (0.30 g, 61%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.82 (dd,  $J = 5.7, 9.0$  Hz, 2H), 7.13 (t,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.44 (s, 3H), 2.59 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.06 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ); 331  $[\text{M}-\text{H}]^-$

## (工程 3)

実施例 10 の工程 1 に準じて、実施例 49 の工程 2 にて得られた 2-エチル-6-(4-フルオロベンゾイル)-3,5-ジヒドロキシフェニル酢酸メチル(0.30 g, 0.92 mmol)から、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液(6.0 mL)およびアセトニトリル(6.0 mL)を用いて、2-エチル-6-(4-フルオロベンゾイル)-3,5-ジヒドロキシフェニル酢酸を定量的に得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.82 (dd,  $J = 5.5, 8.9$  Hz, 2H), 7.11 (t,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 6.33 (s, 1H), 3.59 (s, 2H), 2.61 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.09 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H),

APCI-MS ( $m/z$ ): 317 [ $\text{M-H}$ ]

## (工程 4)

実施例 10 の工程 2 に準じて、実施例 49 の工程 3 にて得られた 2-エチル-6-(4-フルオロベンゾイル)-3,5-ジヒドロキシフェニル酢酸(88 mg, 0.28 mmol)から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物(0.11 g, 0.69 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩(0.12 g, 0.64 mmol)、ジエタノールアミン(0.12 mg, 1.1 mmol)および N,N-ジメチルホルムアミド(1.0 mL)を用いて、化合物 50 (47 mg, 42%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.84 (dd,  $J = 5.6, 8.9$  Hz, 2H), 7.10 (t,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 6.31 (s, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.64 (t,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 3.49-3.29 (m, 6H), 2.55 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 1.07 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H)

ESI-MS ( $m/z$ ): 406 [ $\text{M-H}$ ]

実施例 50 : 6-[2-(2,3-ジヒドロキシプロピルオキシ)エチル]-5-エチル-2,4-ジヒドロキシフェニル=3,4-ジメトキシフェニル=ケトン (化合物 51) の合成

## (工程 1)

実施例 1 の工程 5 に準じて、実施例 33 の工程 3 にて得られた 1,5-ビス(メトキシメトキシ)-3-{2-[(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ]エチル}-2-ブロモ-4-エチルベンゼン(0.10 g, 0.22 mmol)から、1.5 mol/L n-ブチルリチウムのテトラヒドロフラン溶液(0.3 mL, 0.45 mmol)、3,4-ジメトキシベンズアルデヒド(55 mg, 0.33 mmol)およびテトラヒドロフラン(4.0 mL)を用いて、(4,6-ビス(メトキシメトキシ)-2-{2-[(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ]エチル}-3-エチルフェニル)(3,4-ジメトキシフェニル)メタノールを得た。さらに、(4,6-ビス(メトキシメトキシ)-2-{2-[(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン

ー4-イル) メトキシ] エチル} - 3-エチルフェニル) (3, 4-ジメトキシフェニル) メタノールから、ニクロム酸ピリジニウム(0.15 g, 0.40 mmol)およびジクロロメタン(4.0 mL)を用いて、4, 6-ビス(メトキシメトキシ) - 2 - {2 - [(2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル) メトキシ] エチル} - 3-エチルフェニル = 3, 4-ジメトキシフェニル = ケトン(45 mg, 38%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm): 7.61 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.79 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 4.15 (m, 1H), 3.97 (dd, J = 8.3, 6.4 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.61 (dd, J = 8.3, 6.4 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.55-3.47 (m, 2H), 3.41 (dd, J = 9.9, 5.9 Hz, 1H), 3.30 (dd, J = 9.9, 5.9 Hz, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.75 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.68 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.37 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.14 (t, J = 7.3 Hz, 3H)

(工程 2)

実施例 1 の工程 6 に準じて、実施例 50 の工程 1 にて得られた 4, 6-ビス(メトキシメトキシ) - 2 - {2 - [(2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル) メトキシ] エチル} - 3-エチルフェニル = 3, 4-ジメトキシフェニル = ケトン(45 mg, 0.082 mmol)から、4 mol/L 塩化水素の 1, 4-ジオキササン溶液(1.0 mL)およびメタノール(1.0 mL)を用いて、化合物 51 (25 mg, 75%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz) δ (ppm): 7.48 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.63 (m, 1H), 3.50-3.26 (m, 6H), 2.69 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.64 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.11 (t, J = 7.3 Hz, 3H)

ESI-MS (m/z); 419 [M-H]<sup>+</sup>

実施例 51 : 6 - [2 - (2, 3-ジヒドロキシプロピルオキシ) エチル] - 5-エチル-2, 4-ジヒドロキシフェニル = 3-フルオロ-4-メトキシフェニル = ケトン (化合物 52) の合成

(工程 1)

実施例 1 の工程 5 に準じて、実施例 33 の工程 3 にて得られた 1, 5-ビス(メトキシメトキシ) - 3 - {2 - [(2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル) メトキシ] エチル} - 2-ブロモ-4-エチルベンゼン(0.10 g, 0.22 mmol)から、1.5 mol/L n-ブチルリチウムのテトラヒドロフラン溶液(0.30 mL, 0.45 mmol)、3-フルオロ-4-メトキシベンズアルデヒド(50 mg, 0.33 mmol)およびテトラヒドロフラン(4.0 mL)を用いて、(4, 6-ビス(メトキシメトキシ) - 2 - {2 - [(2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル) メトキシ] エチル} - 3-エチルフェニル = 3, 4-ジメトキシフェニル = ケトン(45 mg, 38%)を得た。

ル) (3-フルオロ-4-メトキシフェニル) メタノールを得た。さらに、(4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-2-{2-[(2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ]エチル}-3-エチルフェニル) (3-フルオロ-4-メトキシフェニル) メタノールから、ニクロム酸ピリジニウム(0.15 g, 0.40 mmol)およびジクロロメタン(4.0 mL)を用いて、4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-2-{2-[(2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ]エチル}-3-エチルフェニル=3-フルオロ-4-メトキシフェニル=ケトン(70 mg, 61%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.61-7.57 (m, 2H), 6.95 (t,  $J = 8.25$  Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.13 (m, 1H), 3.97 (dd,  $J = 8.3, 6.6$  Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.61 (dd,  $J = 8.3, 6.6$  Hz, 1H), 3.51-3.47 (m, 2H), 3.51 (s, 3H), 3.40 (dd,  $J = 9.9, 5.9$  Hz, 1H), 3.30 (dd,  $J = 9.9, 5.9$  Hz, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.73 (dd,  $J = 8.8, 6.8$  Hz, 2H), 2.68 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 1.38 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.14 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H)

## (工程 2)

実施例 1 の工程 6 に準じて、実施例 5 1 の工程 1 にて得られた 4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-2-{2-[(2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ]エチル}-3-エチルフェニル=3-フルオロ-4-メトキシフェニル=ケトン(70 mg, 0.13 mmol)から、4 mol/L 塩化水素の 1, 4-ジオキササン溶液(1.5 mL)およびメタノール(1.5 mL)を用いて、化合物 5 2 (33 mg, 61%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.52-7.47 (m, 2H), 7.06 (t,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 6.27 (d, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.59 (m, 1H), 3.47-3.27 (m, 6H), 2.67 (t,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 2.59 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 1.08 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H)

ESI-MS ( $m/z$ ): 407 [ $\text{M-H}$ ]

実施例 5 2 : 6-[2-(2, 3-ジヒドロキシプロピルオキシ)エチル]-5-エチル-2, 4-ジヒドロキシフェニル=3, 4, 5-トリメトキシフェニル=ケトン (化合物 5 3) の合成

## (工程 1)

実施例 1 の工程 5 に準じて、実施例 3 3 の工程 3 にて得られた 1, 5-ビス(メトキシメトキシ)-3-{2-[(2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ]エチル}-2-ブromo-4-エチルベンゼン(0.10 g, 0.22 mmol)から、1.5 mol/L  $n$ -ブチルリチウムのテトラヒドロフラン溶液(0.30 mL, 0.45 mmol)、3, 4, 5-トリメトキシベンズアルデヒド(65 mg, 0.33 mmol)およびテトラヒドロフラン(4.0 mL)を用いて、(4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-2-{2-[(2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ]エチル}-3-エチルフェニル) (3,

4, 5-トリメトキシフェニル) メタノールを得た。さらに、(4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-2-{2-[ (2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル) メトキシ] エチル}-3-エチルフェニル) (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) メタノールから、ニクロム酸ピリジニウム(0.15 g, 0.40 mmol)およびジクロロメタン(4.0 mL)を用いて、4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-2-{2-[ (2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル) メトキシ] エチル}-3-エチルフェニル=3, 4, 5-トリメトキシフェニル=ケトン(45 mg, 36%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.09 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.99 (s, 2H), 4.16 (m, 1H), 3.98 (dd,  $J = 8.3, 6.4$  Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.82 (s, 6H), 3.62 (dd,  $J = 8.23, 6.4$  Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.53-3.47 (m, 2H), 3.43 (dd,  $J = 9.9, 5.9$  Hz, 1H), 3.31 (dd,  $J = 9.9, 5.9$  Hz, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.76 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.69 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 1.37 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.13 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H)

## (工程 2)

実施例 1 の工程 6 に準じて、実施例 5 2 の工程 1 にて得られた 4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-2-{2-[ (2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル) メトキシ] エチル}-3-エチルフェニル=3, 4, 5-トリメトキシフェニル=ケトン(45 mg, 0.080 mmol)から、4 mol/L 塩化水素の 1, 4-ジオキササン溶液(1.5 mL)およびメタノール(1.5 mL)を用いて、化合物 5 3 (25 mg, 71%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.12 (s, 2H), 6.30 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.79 (s, 6H), 3.63 (m, 1H), 3.51-3.28 (m, 6H), 2.72 (t,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 2.64 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 1.11 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H)

ESI-MS ( $m/z$ ): 449 [ $\text{M-H}$ ]

実施例 5 3 : 2-[2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-フルオロベンゾイル)フェニル]-1-(6, 7-ジメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)エタノン (化合物 5 4) の合成

実施例 10 の工程 2 に準じて、実施例 4 9 の工程 3 にて得られた 2-エチル-6-(4-フルオロベンゾイル)-3, 5-ジヒドロキシフェニル酢酸(0.10 g, 0.33 mmol)から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物(0.13 g, 0.82 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド(0.12 g, 0.75 mmol)、6, 7-ジメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン・塩酸塩(0.31 g, 1.3 mmol)およびN, N-ジメチルホルムアミド(1.0 mL)を用いて、化合物 5 4 (75 mg, 46%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 80°C, 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 9.19 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 7.69 (dd,  $J = 5.4, 8.7$  Hz, 2H), 7.10 (t,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.67 (s, 2H), 6.35

(s, 1H), 4.32 (brs, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 3.49 (brs, 2H), 2.58-2.40 (m, 4H), 0.99 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H)

ESI-MS ( $m/z$ ); 494  $[M+H]^+$

実施例 54: 2-[2-エチルー3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-ヒドロキシベンゾイル)フェニル]-1-(4-フェニルピペラジーン-1-イル)エタノン (化合物 55) の合成

(工程 1)

実施例 5 の工程 3 にて得られる 3, 5-ジアリルオキシ-2-エチルフェニル酢酸メチル (1.0 g, 3.3 mmol) をトリフルオロ酢酸 (9.0 mL) に溶解し、得られた溶液に 4-ヒドロキシ安息香酸 (1.4 g, 10 mmol) および無水トリフルオロ酢酸 (1.2 mL) を加えて室温で 20 時間攪拌した。さらに 4-ヒドロキシ安息香酸 (0.92 g, 6.6 mmol) および無水トリフルオロ酢酸 (1.4 mL) を加えて 6 時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (0.10 L) に滴下して、得られた混合物を酢酸エチル (50 mL $\times$ 4) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で濃縮した。得られた残渣を 7 mol/L アンモニアのメタノール溶液 (100 mL) に溶解し、室温で 1 日間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮した後、3 mol/L 塩酸 (40 mL) を加えて酢酸エチル (50 mL $\times$ 3) で抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン = 1/10 ~ 1/2) にて精製することにより、3, 5-ジアリルオキシ-2-エチルー6-(4-ヒドロキシベンゾイル)フェニル酢酸メチル (0.84 g, 57%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.63 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 6.78 (t,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.11 (m, 1H), 5.71 (m, 1H), 5.50-5.26 (m, 2H), 5.07-4.99 (m, 2H), 4.63 (dt,  $J = 5.0, 1.5$  Hz, 2H), 4.42 (dt,  $J = 4.8, 1.5$  Hz, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.44 (s, 3H), 2.65 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 1.08 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H)

ESI-MS ( $m/z$ ); 409  $[M-H]^+$

(工程 2)

実施例 10 の工程 1 に準じて、実施例 54 の工程 1 にて得られた 3, 5-ジアリルオキシ-2-エチルー6-(4-ヒドロキシベンゾイル)フェニル酢酸メチル (0.84g, 2.0 mmol) から、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (13 mL) およびアセトニトリル (13 mL) を用いて、3, 5-ジアリルオキシ-2-エチルー6-(4-ヒドロキシベンゾイル)フェニル酢酸を定量的に得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.65 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 6.76 (t,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.10 (ddt,  $J = 10.6, 17.2, 4.8$  Hz, 1H), 5.71

(ddt,  $J = 10.6, 17.2, 5.0$  Hz, 1H), 5.46 (dq,  $J = 17.2, 1.6$  Hz, 1H), 5.28 (dq,  $J = 10.6, 1.6$  Hz, 1H), 5.06-4.98 (m 2H), 4.62 (dt,  $J = 5.0, 1.6$  Hz, 2H), 4.41 (dt,  $J = 4.8, 1.6$  Hz, 2H), 3.54 (s, 2H), 2.66 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.10 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H)

ESI-MS ( $m/z$ ): 395 [M-H]

### (工程 3)

実施例 10 の工程 2 に準じて、実施例 54 の工程 2 にて得られた 3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6-(4-ヒドロキシベンゾイル)フェニル酢酸(0.10 g, 0.25 mmol)から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物(0.10 g, 0.65 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩(0.11 g, 0.58 mmol)、1-フェニルピペラジン(0.16 g, 1.0 mmol)およびN,N-ジメチルホルムアミド(1.0 mL)を用いて、2-[3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6-(4-ヒドロキシベンゾイル)フェニル]-1-(4-フェニルピペラジン-1-イル)エタノン(28 mg, 21%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.63 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.26-7.20 (m, 2H), 6.91-6.83 (m, 3H), 6.70 (t,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 6.60 (s, 1H), 6.11 (ddt,  $J = 10.6, 17.2, 4.8$  Hz, 1H), 5.72 (ddt,  $J = 10.6, 17.2, 5.0$  Hz, 1H), 5.46 (dq,  $J = 17.2, 1.7$  Hz, 1H), 5.28 (dq,  $J = 10.6, 1.7$  Hz, 1H), 5.07-4.99 (m 2H), 4.63 (dt,  $J = 5.0, 1.7$  Hz, 2H), 4.42 (dt,  $J = 4.8, 1.7$  Hz, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.57 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.00 (m, 2H), 2.78 (m, 2H), 2.66 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 1.11 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H)

### (工程 4)

実施例 7 の工程 1 に準じて、実施例 54 の工程 3 にて得られる 2-[3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6-(4-ヒドロキシベンゾイル)フェニル]-1-(4-フェニルピペラジン-1-イル)エタノン(54 mg, 0.10 mmol)から、ギ酸アンモニウム(25 mg, 0.40 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(3.5 mg, 0.0049 mmol)および1, 4-ジオキサン(2.0 mL)を用いて、化合物 55 (29 mg, 63%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.66 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 7.22 (dd,  $J = 7.2, 8.8$  Hz, 2H), 6.92-6.82 (m, 3H), 6.70 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 6.32 (s, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.56-3.53 (m, 2H), 3.46-3.42 (m, 2H), 3.00-2.96 (m, 2H), 2.81-2.77 (m, 2H), 2.58 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 1.08 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ): 459 [M-H]

実施例 55 : 2-[2-(3, 4-ジメトキシベンゾイル)-6-エチル-3, 5-ジヒドロキシフェニル]-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-(2



# ーメトキシエチル) アセタミド (化合物 5 6) の合成

実施例 10 の工程 2 に準じて、実施例 40 の工程 1 にて得られた 2- (3, 4-ジメトキシベンゾイル) -6-エチル-3, 5-ジヒドロキシフェニル酢酸(97 mg, 0.27 mmol)から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物(0.12 g, 0.81 mmol)、1- (3-ジメチルアミノプロピル) -3-エチルカルボジイミド・塩酸塩(0.10 g, 0.52 mmol)、参考例 1 で得られる 2- (2-メトキシエチルアミノ) エタノール(0.12 g, 1.0 mmol)およびN, N-ジメチルホルムアミド(1.5 mL)を用いて、化合物 5 6 (45 mg, 36%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 270 MHz) δ (ppm): 7.47-7.41 (m, 2H), 6.94 (dd, J = 1.5, 8.5 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 3.88 および 3.87 (s, 計 3H), 3.84 および 3.83 (s, 計 3H), 3.70 および 3.69 (s, 計 2H), 3.58-3.11 (m, 8H), 3.22 および 3.14 (s, 計 3H), 2.58-2.48 (m, 2H), 1.07 (t, J = 7.3 Hz, 3H)

ESI-MS (m/z): 460 [M-H]<sup>+</sup>

実施例 56 : 6- [2- (2, 3-ジヒドロキシプロピルオキシ) エチル] -5-エチル-2, 4-ジヒドロキシフェニル=3-クロロ-4-フルオロフェニル=ケトン (化合物 5 7) の合成

(工程 1)

実施例 1 の工程 5 に準じて、実施例 33 の工程 3 にて得られた 1, 5-ビス (メトキシメトキシ) -3- {2- [ (2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル) メトキシ] エチル} -2-プロモ-4-エチルベンゼン(0.11 g, 0.23 mmol)から、1.5 mol/L n-ブチルリチウムのテトラヒドロフラン溶液(0.30 mL, 0.45 mmol)、3-クロロ-4-フルオロベンズアルデヒド(45 mg, 0.29 mmol)およびテトラヒドロフラン(4.0 mL)を用いて、(4, 6-ビス (メトキシメトキシ) -2- {2- [ (2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル) メトキシ] エチル} -3-エチルフェニル), (3-クロロ-4-フルオロフェニル) メタノールを得た。さらに、(4, 6-ビス (メトキシメトキシ) -2- {2- [ (2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル) メトキシ] エチル} -3-エチルフェニル) (3-クロロ-4-フルオロフェニル) メタノールから、ニクロム酸ピリジニウム(90 mg, 0.24 mmol)およびジクロロメタン(4.0 mL)を用いて、4, 6-ビス (メトキシメトキシ) -2- {2- [ (2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル) メトキシ] エチル} -3-エチルフェニル=3-クロロ-4-フルオロフェニル=ケトン(55 mg, 45%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm): 7.91 (dd, J = 7.3, 2.3 Hz, 1H), 7.71 (ddd, J = 8.3, 4.6, 1.9 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.12 (m, 1H), 3.97 (dd, J = 8.3, 6.6 Hz, 1H), 3.61 (dd, J = 8.3, 6.6 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.54-3.51 (m, 2H), 3.42 (dd, J =

9.9, 5.6 Hz, 1H), 3.32 (dd,  $J = 9.9, 5.6$  Hz, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.75 (dd,  $J = 8.6, 6.6$  Hz, 2H), 2.69 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 1.38 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.14 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H)

(工程 2)

実施例 1 の工程 6 に準じて、実施例 5 6 の工程 1 にて得られた 4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-2-{2-[ (2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル) メトキシ] エチル}-3-エチルフェニル=3-クロロ-4-フルオロフェニル=ケトン(55 mg, 0.10 mmol)から、4 mol/L 塩化水素の 1, 4-ジオキサン溶液(1.0 mL)およびメタノール(1.0 mL)を用いて、化合物 5 7 (26 mg, 62%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.83 (dd,  $J = 7.3, 2.0$  Hz, 1H), 7.71 (ddd,  $J = 8.8, 4.8, 2.0$  Hz, 1H), 7.29 (t,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.54-3.26 (m, 6H), 2.73 (t,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 2.63 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 1.11 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H)

ESI-MS ( $m/z$ ): 411, 413 [ $\text{M-H}$ ]

実施例 5 7 : 6-[2-(2, 3-ジヒドロキシプロピルオキシ) エチル]-5-エチル-2, 4-ジヒドロキシフェニル=3-(3-ヒドロキシフェニル)-4-メトキシフェニル=ケトン (化合物 5 8) の合成

(工程 1)

実施例 1 の工程 5 に準じて、実施例 3 3 の工程 3 にて得られた 1, 5-ビス(メトキシメトキシ)-3-{2-[ (2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル) メトキシ] エチル}-2-ブロモ-4-エチルベンゼン(0.31 g, 0.66 mmol)から、1.5 mol/L  $n$ -ブチルリチウムのテトラヒドロフラン溶液(0.9 mL, 1.4 mmol)、3-ブロモ-4-メトキシベンズアルデヒド(0.17 g, 0.79 mmol)およびテトラヒドロフラン(8.0 mL)を用いて、(4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-2-{2-[ (2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル) メトキシ] エチル}-3-エチルフェニル) (3-ブロモ-4-メトキシフェニル) メタノールを得た。さらに、(4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-2-{2-[ (2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル) メトキシ] エチル}-3-エチルフェニル) (3-ブロモ-4-メトキシフェニル) メタノールから、ニクロム酸ピリジニウム(0.50 g, 1.3 mmol)およびジクロロメタン(10 mL)を用いて、4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-2-{2-[ (2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル) メトキシ] エチル}-3-エチルフェニル=3-ブロモ-4-メトキシフェニル=ケトン(0.17 g, 42%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 8.03 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 7.75 (dd,  $J = 8.6, 1.9$  Hz, 1H), 6.89 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.22 (s, 2H),

4.96 (s, 2H), 4.12 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.93 (dd,  $J = 8.3, 6.6$  Hz, 1H), 3.61 (dd,  $J = 8.3, 6.6$  Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.52-3.50 (m, 2H), 3.42 (dd,  $J = 9.9, 5.6$  Hz, 1H), 3.35 (dd,  $J = 9.9, 5.6$  Hz, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.75 (dd,  $J = 8.3, 6.0$  Hz, 2H), 2.69 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 1.37 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.14 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H)

(工程 2)

実施例 57 の工程 1 にて得られた 4, 6-ビス (メトキシメトキシ) - 2 - { 2 - [ ( 2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル) メトキシ] エチル } - 3-エチルフエニル=3-ブromo-4-メトキシフェニル=ケトン (90 mg, 0.15 mmol) を 1, 2-ジメトキシメタン (2.0 mL) と水 (0.20 mL) の混合溶媒に溶解し、アルゴン雰囲気下、得られた溶液に 3-ヒドロキシフェニルホウ酸ピナコールエステル (40 mg, 0.18 mmol)、ビス (トリートリルホスフィン) パラジウム (II) ジクロリド (20 mg, 0.027 mmol) および炭酸セシウム (0.15 g, 0.46 mmol) を加えて、加熱還流下で 4 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、減圧下で濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣に水を加えて酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン = 1/4 ~ 1/2) にて精製し、4, 6-ビス (メトキシメトキシ) - 2 - { 2 - [ ( 2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル) メトキシ] エチル } - 3- ( 3-ヒドロキシフェニル ) - 4-メトキシフェニル=ケトンを得た。さらに、4, 6-ビス (メトキシメトキシ) - 2 - { 2 - [ ( 2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル) メトキシ] エチル } - 3-エチルフエニル=3- ( 3-ヒドロキシフェニル ) - 4-メトキシフェニル=ケトンをメタノール (1.0 mL) に溶解し、得られた溶液に、4 mol/L 塩化水素の 1, 4-ジオキサン溶液 (1.0 mL) を滴下して室温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール/クロロホルム = 1/15 ~ 1/9) にて精製し、化合物 58 (35 mg, 43%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.74 (m, 2H), 7.13 (t,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.02 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 6.87-6.84 (m, 2H), 6.70 (ddd,  $J = 8.3, 2.4, 0.9$  Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.61 (m, 1H), 3.47-3.22 (m, 6H), 2.70 (t,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 2.59 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 1.08 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H)

ESI-MS ( $m/z$ ): 481 [ $\text{M-H}$ ]

実施例 58 : 6 - [ 2 - ( 2, 3-ジヒドロキシプロピルオキシ) エチル ] - 5-エチル-2, 4-ジヒドロキシフェニル=4-メトキシ-3- ( 3-メトキシフェニル ) フェニル=ケトン (化合物 59) の合成

(工程 1)

実施例 5・7 の工程 2 に準じて、実施例 5・7 の工程 1 にて得られる 4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-2-{2-[ (2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル) メトキシ] エチル}-3-エチルフェニル=3-プロモ-4-メトキシフェニル=ケトン(80 mg, 0.13 mmol)を用いて、3-メトキシフェニルホウ酸(30 mg, 0.20 mmol)、ビス(トリ-オ-トリルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(20 mg, 0.027 mmol)、炭酸セシウム(0.13 g, 0.4 mmol)および 1, 2-ジメトキシメタン(2.0 mL)と水(0.20 mL)の混合溶媒を用いて、4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-2-{2-[ (2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル) メトキシ] エチル}-3-エチルフェニル=4-メトキシ-3-(3-メトキシフェニル)フェニル=ケトンを得た。さらに、4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-2-{2-[ (2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル) メトキシ] エチル}-3-エチルフェニル=4-メトキシ-3-(3-メトキシフェニル)フェニル=ケトンから、4 mol/L 塩化水素の 1, 4-ジオキササン溶液(1.0 mL)およびメタノール(1.0 mL)を用いて、化合物 5・9 (39 mg, 59%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.75-7.71 (m, 2H), 7.22 (t,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.03 (d,  $J = 9.4$  Hz, 1H), 6.97-6.94 (m, 2H), 6.81 (ddd,  $J = 8.3, 2.6, 0.9$  Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.59 (m, 1H), 3.47-3.23 (m, 6H), 2.71 (t,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 2.60 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.08 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H)

ESI-MS ( $m/z$ ); 497  $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 5・9 : 5-エチル-2, 4-ジヒドロキシ-6-[2-(2-ヒドロキシエトキシ) エチル] フェニル=4-メトキシフェニル=ケトン (化合物 6・0) の合成

(工程 1)

実施例 1 の工程 3 に準じて、実施例 1・2 の工程 1 にて得られる 2-(3, 5-ジアリルオキシ-2-エチルフェニル) エタノール(8.5 g, 32 mmol)から、60% 水素化ナトリウム鉱油分散物(3.9 g, 98 mmol)、2-(2-プロモエトキシ) テトラヒドロ-2H-ピラン(9.8 mL, 65 mmol)および N, N-ジメチルホルムアミド(0.15 L)を用いて、2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-1-[2-(3, 5-ジアリルオキシ-2-エチルフェニル) エトキシ] エタン(7.2 g, 57%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 6.37 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.34 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.11-5.98 (m, 2H), 5.45-5.23 (m, 4H), 4.64 (dd,  $J = 4.0, 3.1$  Hz, 1H), 4.48 (m, 4H), 3.89-3.57 (m, 2H), 3.67-3.57 (m, 5H), 3.53-3.47 (m, 1H), 2.90 (t,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 2.64 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 1.85-1.51 (m, 6H), 1.09 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H)

ESI-MS ( $m/z$ ); 408  $[M+NH_4]^+$ 

## (工程 2)

実施例 59 の工程 1 にて得られた 2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-1-[2-(3,5-ジアリルオキシ-2-エチルフェニル)エトキシ]エタン(3.0 g, 7.6 mmol)をメタノール(30 mL)に溶解し、得られた溶液に 4 mol/L 塩化水素の 1,4-ジオキサン溶液(20 mL)を加えて 30 分間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、水を加えて酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層をあわせて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=1/9~1/1)にて精製し、2-[2-(3,5-ジアリルオキシ-2-エチルフェニル)エトキシ]エタノール(1.9 g, 81%)を無色油状物として得た。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 6.35 (s, 2H), 6.12-5.97 (m, 2H), 5.46-5.22 (m, 4H), 4.50-4.48 (m, 4H), 3.72 (t,  $J = 4.9$  Hz, 2H), 3.65 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 3.57 (t,  $J = 4.9$  Hz, 2H), 2.90 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.64 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 1.95 (brs, 1H), 1.10 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H)

ESI-MS ( $m/z$ ); 307 $[M+H]^+$ 

## (工程 3)

実施例 59 の工程 2 にて得られた 2-[2-(3,5-ジアリルオキシ-2-エチルフェニル)エトキシ]エタノール(0.75 g, 0.25 mmol)をトリフルオロ酢酸(2.0 mL)に溶解した。氷冷下、得られた溶液に 4-メトキシ安息香酸(0.12 g, 0.76 mmol)および無水トリフルオロ酢酸(0.50 mL, 3.5 mmol)を順次加えて室温に昇温しながら、5 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、氷冷下、得られた残渣にアセトニトリル(2.0 mL)および 2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液(2.0 mL)を加えて室温で 1 時間攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層をあわせて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=1/4~1/1)にて精製し、4,6-ジアリルオキシ-3-エチル-2-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル]フェニル=4-メトキシフェニル=ケトン(30 mg, 27%)を得た。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.77 (dd,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 6.88 (dd,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 6.39 (s, 1H), 6.05 (ddt,  $J = 17, 11, 4.9$  Hz, 1H), 5.71 (ddt,  $J = 17, 11, 4.9$  Hz, 1H), 5.45 (dq,  $J = 17, 1.7$  Hz, 1H), 5.30 (dq,  $J = 11, 1.7$  Hz, 1H), 5.08 (dq,  $J = 17, 1.7$  Hz, 1H), 5.03 (dq,  $J = 11, 1.7$  Hz, 1H), 4.55 (dt,  $J = 5.0, 1.7$  Hz, 2H), 4.38 (dt,  $J = 5.0, 1.7$  Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.60 (t,  $J = 4.8$  Hz, 2H), 3.52 (t,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 3.40 (t,  $J = 4.8$  Hz, 2H),

2.77 (t,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 2.69 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 1.14 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H)

(工程 4)

実施例 59 の工程 3 にて得られた 4, 6-ジアリルオキシ-3-エチル-2-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル]フェニル=4-メトキシフェニル=ケトン(30 mg, 0.068 mmol)を 1, 4-ジオキサン(2.0 mL)に溶解し、得られた溶液にギ酸アンモニウム(20 mg, 0.32 mmol)およびビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(5.0 mg, 0.0071 mmol)を加えて、加熱還流下で 3 時間攪拌した後、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール/クロロホルム=1/15~1/9)にて精製し、化合物 60 (20 mg, 81%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.93 (brs, 1H), 7.73 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 7.03 (brs, 1H), 6.99 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 6.29 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.63 (t,  $J = 4.0$  Hz, 2H), 3.41 (t,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 3.33 (t,  $J = 4.0$  Hz, 2H), 2.76 (t,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 2.60 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 1.13 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H)

ESI-MS ( $m/z$ ); 359 [ $\text{M}^+\cdot\text{H}$ ]

実施例 60 : 2-[2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル]-1-[4-(ヒドロキシメチル)ピペリジノ]エタノン(化合物 61) の合成

実施例 10 の工程 2 に準じて、実施例 10 の工程 1 にて得られる 2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸(0.19 g, 0.57 mmol)から、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩(0.25 g, 1.3 mmol)、4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン(0.26 g, 2.3 mmol)および  $N,N$ -ジメチルホルムアミド(2.0 mL)を用いて、化合物 61 (76 mg, 31%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 9.33 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 7.63 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 6.92 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 6.31 (s, 1H), 4.41 (t,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.77 (m, 1H), 3.49 (d,  $J = 16.4$  Hz, 1H), 3.39 (d,  $J = 16.4$  Hz, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.09 (t,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 2.79 (m, 1H), 2.39-2.22 (m, 3H), 1.57-1.40 (m, 3H), 0.97 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 0.74 (m, 1H), 0.48 (m, 1H)

APCI-MS ( $m/z$ ); 428 [ $\text{M}^+\cdot\text{H}$ ]

実施例 61 : 5-エチル-2, 4-ジヒドロキシ-6-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル]フェニル=フェニル=ケトン(化合物 62) の合成

(工程 1)

実施例 59 の工程 3 に準じて、実施例 59 の工程 2 にて得られた 2-[2

ー (3, 5-ジアリルオキシ-2-エチルフェニル) エトキシ] エタノール (65 mg, 0.20 mmol) から、安息香酸 (80 mg, 0.66 mmol)、無水トリフルオロ酢酸 (0.50 mL, 3.5 mmol) およびトリフルオロ酢酸 (2.0 mL)、さらに 2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (2.0 mL) およびアセトニトリル (2.0 mL) を用いて、4, 6-ジアリルオキシ-3-エチル-2-[2-(2-ヒドロキシエトキシ) エチル] フェニル=フェニル=ケトン (89 mg, 92%) を無色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm): 7.80 (m, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.41 (m, 2H), 6.40 (s, 1H), 6.05 (ddt, J = 17, 11, 5.0 Hz, 1H), 5.66 (ddt, J = 17, 11, 5.0 Hz, 1H), 5.45 (dq, J = 17, 1.7 Hz, 1H), 5.32 (dq, J = 11, 1.7 Hz, 1H), 5.05 (dq, J = 17, 1.7 Hz, 1H), 5.00 (dq, J = 11, 1.7 Hz, 1H), 4.56 (dt, J = 5.0, 1.7 Hz, 2H), 4.36 (dt, J = 5.0, 1.7 Hz, 2H), 3.62 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.55 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.41 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.69 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.11 (t, J = 7.4 Hz, 3H)

(工程 2)

実施例 59 の工程 4 に準じて、実施例 61 の工程 1 にて得られた 4, 6-ジアリルオキシ-3-エチル-2-[2-(2-ヒドロキシエトキシ) エチル] フェニル=フェニル=ケトン (89 mg, 0.22 mmol) から、ギ酸アンモニウム (70 mg, 1.1 mmol)、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) ジクロリド (5.0 mg, 0.0071 mmol) および 1, 4-ジオキサン (3.0 mL) を用いて、化合物 62 (49 mg, 68%) を無色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz) δ (ppm): 7.72 (m, 2H), 7.50 (tt, J = 7.3, 1.5 Hz, 1H), 7.37 (m, 2H), 6.23 (s, 1H), 3.46 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.39 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 3.30 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 2.66 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 2.57 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.07 (t, J = 7.4 Hz, 3H)

ESI-MS (m/z): 329 [M-H]

実施例 62 : 5-エチル-2, 4-ジヒドロキシ-6-[2-(2-ヒドロキシエトキシ) エチル] フェニル=3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル=ケトン (化合物 63) の合成

(工程 1)

実施例 59 の工程 3 に準じて、実施例 59 の工程 2 にて得られた 2-[2-(3, 5-ジアリルオキシ-2-エチルフェニル) エトキシ] エタノール (0.21 g, 0.68 mmol) から、3-ヒドロキシ-4-メトキシ安息香酸 (0.23 g, 1.4 mmol)、無水トリフルオロ酢酸 (1 mL, 7.1 mmol) およびトリフルオロ酢酸 (4.0 mL)、さらに 2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (2.0 mL) およびアセトニトリル (2.0 mL) を用いて、4, 6-ジアリルオキシ-3-エチル-2-[2-(2-ヒドロキシエトキシ) エチル] フェニル=3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル=ケトン (0.120 g, 38%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.41 (dd,  $J = 8.4, 2.2$  Hz, 1H), 7.36 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 6.85 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.06 (ddt,  $J = 17, 11, 4.8$  Hz, 1H), 5.81 (brs, 1H), 5.73 (ddt,  $J = 19, 11, 5.0$  Hz, 1H), 5.45 (dq,  $J = 17, 1.7$  Hz, 1H), 5.30 (dq,  $J = 11, 1.7$  Hz, 1H), 5.13 (dq,  $J = 19, 1.7$  Hz, 1H), 5.04 (dq,  $J = 11, 1.7$  Hz, 1H), 4.56 (dt,  $J = 4.8, 1.7$  Hz, 2H), 4.36 (dt,  $J = 5.0, 1.7$  Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.61 (m, 2H), 3.52 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 3.40 (t,  $J = 4.5$  Hz, 2H), 2.76 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 2.68 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 2.20 (brs, 1H), 1.11 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ): 457 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(工程 2)

実施例 59 の工程 4 に準じて、実施例 62 の工程 1 にて得られた 4, 6-ジアリルオキシ-3-エチル-2-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル]フェニル=3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル=ケトン(50 mg, 0.11 mmol)から、ギ酸アンモニウム(45 mg, 0.64 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(5.0 mg, 0.0071 mmol)および 1, 4-ジオキサン(3.0 mL)を用いて、化合物 63 (29 mg, 70%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.23 (dd,  $J = 8.9, 2.2$  Hz, 1H), 7.21 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 6.88 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.48 (t,  $J = 5.1$  Hz, 2H), 3.37 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 3.30 (t,  $J = 5.1$  Hz, 2H), 2.62 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 2.54 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 1.05 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ): 375  $[\text{M}-\text{H}]^-$

実施例 63 : 1-(3-クロロフェニル)-4-{2-[2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル]アセチル}ピペラジン-2-オン (化合物 64) の合成

実施例 10 の工程 2 に準じて、実施例 10 の工程 1 にて得られる 2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸(90 mg, 0.27 mmol)から、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド(97 mg, 0.62 mmol)、「テトラヘドロネレターズ (Tetrahydron Lett.)」, 1998 年, 第 39 号, p.7459-7462 に記載の方法に準じて得られた 1-(3-クロロフェニル)ピペラジン-2-オン・塩酸塩(0.27 g, 1.1 mmol)および N, N-ジメチルホルムアミド(1.0 mL)を用いて、化合物 64 (56 mg, 39%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 9.44 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 7.63 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.46-7.24 (m, 4H), 6.92 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.34 (s, 1H), 4.16 (brs, 1H), 3.87 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.71-3.30 (m, 6H), 2.44 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 1.00 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H)



APCI-MS (m/z); 523 [M+H]<sup>+</sup>

実施例 64 : 5-エチル-2, 4-ジヒドロキシ-6-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル]フェニル=4-(ジフルオロメトキシ)フェニル=ケトン (化合物 65) の合成

(工程 1)

実施例 59 の工程 3 に準じて、実施例 59 の工程 2 にて得られた 2-[2-(3, 5-ジアリルオキシ-2-エチルフェニル)エトキシ]エタノール (0.11 g, 0.36 mmol) から、4-(ジフルオロメトキシ)安息香酸 (0.14 g, 0.72 mmol)、無水トリフルオロ酢酸 (1.0 mL, 7.1 mmol) およびトリフルオロ酢酸 (4.0 mL)、さらに 2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (2.0 mL) およびアセトニトリル (2.0 mL) を用いて、4, 6-ジアリルオキシ-3-エチル-2-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル]フェニル=4-(ジフルオロメトキシ)フェニル=ケトン (0.78 g, 46%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm): 7.82 (m, 2H), 7.13 (m, 2H), 6.65 (d, J = 73 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.06 (ddt, J = 17, 11, 4.9 Hz, 1H), 5.68 (ddt, J = 17, 11, 4.9 Hz, 1H), 5.42 (dq, J = 17, 1.7 Hz, 1H), 5.30 (dq, J = 11, 1.7 Hz, 1H), 5.04 (dq, J = 17, 1.7 Hz, 1H), 4.98 (dq, J = 11.5, 1.7 Hz, 1H), 4.57 (dt, J = 4.9, 1.7 Hz, 2H), 4.36 (dt, J = 4.9, 1.7 Hz, 2H), 3.57 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 3.50 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 3.40 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.68 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.10 (brs, 1H), 1.11 (t, J = 7.3 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 477[M+H]<sup>+</sup>

(工程 2)

実施例 59 の工程 4 に準じて、実施例 64 の工程 1 にて得られた 4, 6-ジアリルオキシ-3-エチル-2-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル]フェニル=4-(ジフルオロメトキシ)フェニル=ケトン (78 mg, 0.16 mmol) から、ギ酸アンモニウム (50 mg, 0.79 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (3.0 mg, 0.0043 mmol) および 1, 4-ジオキサン (2.0 mL) を用いて、化合物 65 (28 mg, 43%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz) δ (ppm): 7.80-7.74 (m, 2H), 7.11-7.08 (m, 2H), 6.70 (d, J = 73 Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 3.46 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.39 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 3.30 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 2.65 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 2.56 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.05 (t, J = 7.3 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 395 [M-H]<sup>-</sup>

実施例 65 : 2-[2-エチル-6-(4-フルオロベンゾイル)-3, 5-ジヒドロキシフェニル]-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-(2-メ

## トキシエチル) アセタミド (化合物 6 6) の合成

実施例 10 の工程 2 に準じて、実施例 49 の工程 3 にて得られる 2-エチル-6-(4-フルオロベンゾイル)-3, 5-ジヒドロキシフェニル酢酸 (0.11 g, 0.34 mmol) から、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩 (0.15 g, 0.78 mmol)、参考例 1 で得られる 2-(2-メトキシエチルアミノ) エタノール (0.16 g, 1.4 mmol) および N, N-ジメチルホルムアミド (1.0 mL) を用いて、化合物 66 (94 mg, 66%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.85 (dd,  $J = 5.7, 8.7$  Hz, 2H), 7.10 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.30 (s, 1H), 3.77 および 3.76 (s, 計 2H), 3.65-3.18 (m, 9.5H), 3.16 (s, 1.5H), 2.56-2.52 (m, 2H), 1.07 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ); 420  $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 66: 2-[2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル]-1-[4-(メチルスルホニル)ピペリジノ]エタノン (化合物 67) の合成

実施例 10 の工程 2 に準じて、実施例 10 の工程 1 にて得られる 2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸 (0.11 g, 0.33 mmol) から、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド (0.12 g, 0.77 mmol)、参考例 12 で得られる 4-(メチルスルホニル)ピペリジン・塩酸塩 (0.26 g, 1.3 mmol) および N, N-ジメチルホルムアミド (1.0 mL) を用いて、化合物 67 (41 mg, 26%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.76 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 6.91 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 6.32 (s, 1H), 4.36 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.49 (d,  $J = 16.9$  Hz, 1H), 3.39 (d,  $J = 16.9$  Hz, 1H), 3.19 (m, 1H), 2.99 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.61-2.42 (m, 3H), 1.99 (m, 2H), 1.56 (m, 1H), 1.24 (m, 1H), 1.07 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ); 476  $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 67: 4-{2-[2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル]アセチル}-1-フェニルピペラジン-2-オン (化合物 68) の合成

実施例 10 の工程 2 に準じて、実施例 10 の工程 1 にて得られる 2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸 (0.10 g, 0.31 mmol) から、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド (0.11 g, 0.71 mmol)、1-フェニルピペラジン-2-オン・塩酸塩 (0.27 g, 1.2 mmol) および N, N-ジメチルホルムアミド (1.0 mL) を用いて、化合物 68 (87 mg, 57%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.77 (d,  $J = 9.1$  Hz, 2H), 7.46-7.25

(m, 5H), 6.92 (t,  $J = 9.1$  Hz, 2H), 6.34 (s, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.99 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.80 (m, 1H), 3.69-3.65 (m, 4H), 3.49 (m, 1H), 2.65-2.56 (m, 2H), 1.10 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ); 489  $[M+H]^+$

実施例 68 : 2- [2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル]-N-(フラン-2-イルメチル)-N-(2-ヒドロキシエチル)アセタミド (化合物 69) の合成

実施例 10 の工程 2 に準じて、実施例 10 の工程 1 にて得られる 2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸 (0.21 g, 0.63 mmol) から、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩 (0.28 g, 1.5 mmol)、2-(フルフリルアミノ)エタノール (0.19 g, 1.3 mmol)、トリエチルアミン (0.36 mL, 2.6 mmol) および N, N-ジメチルホルムアミド (4.0 mL) を用いて、化合物 69 (90 mg, 31%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.80-7.76 (m, 2H), 7.42 (m, 0.5H), 7.28 (m, 0.5H), 6.90 (d,  $J = 9.1$  Hz, 2H), 6.35 (m, 0.5H), 6.32 (s, 1H), 6.21 (m, 1H), 5.93 (m, 0.5H), 4.52 および 4.40 (s, 計 2H), 3.85 および 3.84 (s, 計 3H), 3.78 および 3.74 (s, 計 2H), 3.52 (m, 1H), 3.39-3.29 (m, 3H), 2.54-2.44 (m, 2H), 1.06 および 1.05 (t,  $J = 7.3$  Hz, 計 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ); 454  $[M+H]^+$

実施例 69 : 6-[2-(2, 3-ジヒドロキシプロピルオキシ)エチル]-5-エチル-2, 4-ジヒドロキシフェニル=4-ピリジル=ケトン (化合物 70) の合成

(工程 1)

実施例 33 の工程 3 にて得られた 1, 5-ビス(メトキシメトキシ)-3-{2-[(2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ]エチル}-2-ブロモ-4-エチルベンゼン (1.1 g, 2.3 mmol) をテトラヒドロフラン (20 mL) に溶解し、 $-78^\circ\text{C}$  に冷却した後、得られた溶液に 1.6 mol/L n-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (4.5 mL, 7.2 mmol) を滴下して 30 分間攪拌した。反応液に 4-ピリジンカルボキサリデヒド (0.50 g, 4.7 mmol) を滴下し、 $-78^\circ\text{C}$  から室温に昇温しながら 2 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層をあわせて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で濃縮した。得られた残渣をアセトニトリル (40 mL) に溶解し、IBX (3.00 g, 11 mmol) を加えて、加熱還流下で 1 時間攪拌した。反応液に、さらに IBX (1.0 g, 3.6 mmol) を加えて加熱還流し、室温まで冷却した後、反応液を濾過して、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラ

ムクロマトグラフィー(クロロホルム〜メタノール/クロロホルム = 1/1)にて精製し、4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-2-{2-[ (2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル) メトキシ] エチル}-3-エチルフェニル=4-ピリジル=ケトン(0.83 g, 74%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 8.76 (d,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 7.60 (2H, d,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 6.85 (s, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.91 (s, 2H), 4.11 (m, 1H), 3.95 (dd,  $J = 6.4, 8.3$  Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.62-3.50 (m, 3H), 3.41 (dd,  $J = 5.3, 9.9$  Hz, 1H), 3.30 (dd,  $J = 5.3, 9.9$  Hz, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.79 (m, 2H), 2.69 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 1.37 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.14 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H)

## (工程 2)

実施例 1 の工程 6 に準じて、実施例 69 の工程 1 にて得られた 4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-2-{2-[ (2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル) メトキシ] エチル}-3-エチルフェニル=4-ピリジル=ケトン(0.83 g, 1.7 mmol)から、4 mol/L 塩化水素の 1; 4-ジオキサン溶液(10 mL)およびメタノール(10 mL)を用いて、化合物 70 (0.39 g, 64%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 8.66 (d,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 7.65 (2H, d,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 6.28 (s, 1H), 3.62-3.27 (m, 7H), 2.81 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.65 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 1.12 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ): 362  $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 70 : 5-エチル-2, 4-ジヒドロキシー-6-[2-(2-ヒドロキシエトキシ) エチル] フェニル=3-チエニル=ケトン (化合物 71) の合成

## (工程 1)

実施例 59 の工程 3 に準じて、実施例 59 の工程 2 にて得られた 2-[2-(3, 5-ジアリルオキシ-2-エチルフェニル) エトキシ] エタノール(0.16 g, 0.38 mmol)から、トリフルオロ酢酸(4.0 mL)、3-チオフェンカルボン酸(90 mg, 0.70 mmol)および無水トリフルオロ酢酸(1.0 mL, 7.1 mmol)、さらにアセトニトリル(2.0 mL)および 2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液(2.0 mL)を用いて、4, 6-ジアリルオキシ-3-エチル-2-[2-(2-ヒドロキシエトキシ) エチル] フェニル=3-チエニル=ケトン(60 mg, 38%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.77 (dd,  $J = 2.9, 1.1$  Hz, 1H), 7.48 (dd,  $J = 5.0, 1.1$  Hz, 1H), 7.72 (dd,  $J = 5.0, 2.9$  Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.04 (ddt,  $J = 17, 11, 5.0$  Hz, 1H), 5.75 (ddt,  $J = 16, 11, 5.0$  Hz, 1H), 5.43 (dq,

$J = 17, 1.7 \text{ Hz}, 1\text{H}$ ), 5.30 (dq,  $J = 11, 1.7 \text{ Hz}, 1\text{H}$ ), 5.09 (dq,  $J = 16, 1.5 \text{ Hz}, 1\text{H}$ ), 5.05 (dq,  $J = 11, 1.5 \text{ Hz}, 1\text{H}$ ), 4.55 (dt,  $J = 5.0, 1.7 \text{ Hz}, 2\text{H}$ ), 4.40 (dt,  $J = 5.0, 1.5 \text{ Hz}, 2\text{H}$ ), 3.61 (t,  $J = 4.8 \text{ Hz}, 2\text{H}$ ), 3.51 (t,  $J = 7.7 \text{ Hz}, 2\text{H}$ ), 3.42 (t,  $J = 4.8 \text{ Hz}, 2\text{H}$ ), 2.81 (t,  $J = 7.7 \text{ Hz}, 2\text{H}$ ), 2.67 (t,  $J = 7.4 \text{ Hz}, 2\text{H}$ ), 2.11 (brs, 1H), 1.11 (t,  $J = 7.4 \text{ Hz}, 3\text{H}$ )

(工程 2)

実施例 59 の工程 4 に準じて、実施例 70 の工程 1 にて得られた 4, 6-ジアリルオキシ-3-エチル-2-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル]フェニル=3-チエニル=ケトン(60 mg, 0.14 mmol)から、ギ酸アンモニウム(0.10 g, 1.6 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(5.0 mg, 0.0071 mmol)および 1, 4-ジオキサン(2.0 mL)を用いて、化合物 71 (39 mg, 80%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.84 (dd,  $J = 2.9, 1.2 \text{ Hz}, 1\text{H}$ ), 7.40 (dd,  $J = 5.1, 1.2 \text{ Hz}, 1\text{H}$ ), 7.36 (dd,  $J = 5.1, 2.9 \text{ Hz}, 1\text{H}$ ), 6.26 (s, 1H), 3.51 (t,  $J = 5.1 \text{ Hz}, 2\text{H}$ ), 3.42 (t,  $J = 7.5 \text{ Hz}, 2\text{H}$ ), 3.34 (t,  $J = 5.1 \text{ Hz}, 2\text{H}$ ), 2.70 (t,  $J = 7.5 \text{ Hz}, 2\text{H}$ ), 2.58 (q,  $J = 7.3 \text{ Hz}, 2\text{H}$ ), 1.07 (t,  $J = 7.3 \text{ Hz}, 3\text{H}$ )

APCI-MS ( $m/z$ ); 335 [ $\text{M-H}$ ]

実施例 71 : 5-エチル-2, 4-ジヒドロキシ-6-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル]フェニル=2-チエニル=ケトン (化合物 72) の合成

(工程 1)

実施例 59 の工程 3 に準じて、実施例 59 の工程 2 にて得られた 2-[2-(3, 5-ジアリルオキシ-2-エチルフェニル)エトキシ]エタノール(0.12 g, 0.38 mmol)から、トリフルオロ酢酸(4.0 mL)、2-チオフェンカルボン酸(0.90 g, 0.70 mmol)および無水トリフルオロ酢酸(1.0 mL, 7.1 mmol)、さらにアセトニトリル(2.0 mL)および 2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液(2.0 mL)を用いて、4, 6-ジアリルオキシ-3-エチル-2-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル]フェニル=2-チエニル=ケトン(80 mg, 51%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.64 (dd,  $J = 4.8, 1.1 \text{ Hz}, 1\text{H}$ ), 7.40 (dd,  $J = 3.7, 1.1 \text{ Hz}, 1\text{H}$ ), 7.06 (dd,  $J = 4.8, 3.7 \text{ Hz}, 1\text{H}$ ), 6.40 (s, 1H), 6.04 (ddt,  $J = 18, 11, 5.0 \text{ Hz}, 1\text{H}$ ), 5.76 (ddt,  $J = 17, 11, 5.0 \text{ Hz}, 1\text{H}$ ), 5.45 (dq,  $J = 18, 1.7 \text{ Hz}, 1\text{H}$ ), 5.30 (dq,  $J = 11, 1.7 \text{ Hz}, 1\text{H}$ ), 5.11 (dq,  $J = 17, 1.7 \text{ Hz}, 1\text{H}$ ), 5.02 (dq,  $J = 11, 1.7 \text{ Hz}, 1\text{H}$ ), 4.56 (dt,  $J = 5.0, 1.7 \text{ Hz}, 2\text{H}$ ), 4.41 (dt,  $J = 5.0, 1.7 \text{ Hz}, 2\text{H}$ ), 3.62 (t,  $J = 4.6 \text{ Hz}, 2\text{H}$ ), 3.55 (t,  $J = 7.9 \text{ Hz}, 2\text{H}$ ), 3.44 (t,  $J = 4.6 \text{ Hz}, 2\text{H}$ ), 2.87 (t,  $J = 7.9 \text{ Hz}, 2\text{H}$ ), 2.67 (t,  $J = 7.7 \text{ Hz}, 2\text{H}$ ), 1.11 (t,  $J = 7.7 \text{ Hz}, 3\text{H}$ )

## (工程 2)

実施例 59 の工程 4 に準じて、実施例 71 の工程 1 にて得られた 4, 6-ジアリルオキシ-3-エチル-2-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル]フェニル=2-チエニル=ケトン(80 mg, 0.19 mmol)から、ギ酸アンモニウム(0.10 g, 1.6 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(5.0 mg, 0.0071 mmol)および 1, 4-ジオキサン(2.0 mL)を用いて、化合物 72 (54 mg, 83%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.72 (dd,  $J = 4.9, 1.1$  Hz, 1H), 7.35 (dd,  $J = 3.9, 1.1$  Hz, 1H), 7.02 (dd,  $J = 4.9, 3.9$  Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 3.47 (t,  $J = 5.1$  Hz, 2H), 3.42 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 3.32 (t,  $J = 5.1$  Hz, 2H), 2.68 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.53 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 1.00 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ); 335 [ $\text{M}^+\cdot\text{H}$ ]

実施例 72 : 5-エチル-2, 4-ジヒドロキシ-6-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル]フェニル=3-フリル=ケトン (化合物 73) の合成

## (工程 1)

実施例 59 の工程 3 に準じて、実施例 59 の工程 2 にて得られた-[2-(3, 5-ジアリルオキシ-2-エチルフェニル)エトキシ]エタノール(0.11 g, 0.37 mmol)から、トリフルオロ酢酸(4.0 mL)、3-フランカルボン酸(90 mg, 0.80 mmol)および無水トリフルオロ酢酸(1.0 mL, 0.71 mmol)、さらにアセトニトリル(2.0 mL)および 2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液(2.0 mL)を用いて、4, 6-ジアリルオキシ-3-エチル-2-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル]フェニル=3-フリル=ケトン(35 mg, 23%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.66 (dd,  $J = 1.3, 0.66$  Hz, 1H), 7.42 (dd,  $J = 2.0, 1.3$  Hz, 1H), 6.79 (dd,  $J = 2.0, 0.66$  Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.06 (ddt,  $J = 17, 11, 5.0$  Hz, 1H), 5.80 (ddt,  $J = 17, 11, 5.0$  Hz, 1H), 5.43 (dq,  $J = 17, 1.7$  Hz, 1H), 5.30 (dq,  $J = 11, 1.7$  Hz, 1H), 5.17 (dq,  $J = 17, 1.7$  Hz, 1H), 5.12 (dq,  $J = 11, 1.7$  Hz, 1H), 4.55 (dt,  $J = 5.0, 1.7$  Hz, 2H), 4.42 (dt,  $J = 5.0, 1.7$  Hz, 2H), 3.63 (t,  $J = 5.0$  Hz, 2H), 3.56 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 3.45 (t,  $J = 5.0$  Hz, 2H), 2.82 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.67 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 2.23 (brs, 1H), 1.11 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H)

## (工程 2)

実施例 59 の工程 4 に準じて、実施例 72 の工程 1 にて得られた 4, 6-ジアリルオキシ-3-エチル-2-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル]フェニル=3-フリル=ケトン(35 mg, 0.088 mmol)から、ギ酸アンモ

ニウム(30 mg, 0.48 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(2.0 mg, 0.0028 mmol)および1,4-ジオキサン(2.0 mL)を用いて、化合物73(10 mg, 38%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.79 (dd,  $J = 1.3, 0.73$  Hz, 1H), 7.56 (dd,  $J = 2.0, 1.3$  Hz, 1H), 6.76 (dd,  $J = 2.0, 0.73$  Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 3.57 (t,  $J = 4.9$  Hz, 2H), 3.49 (t,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 3.41 (t,  $J = 4.9$  Hz, 2H), 2.76 (t,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 2.61 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 1.11 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ); 319  $[\text{M-H}]^-$

実施例73: 2-[2-エチルー3,5-ジヒドロキシ-6-(3-チエニルカルボニル)フェニル]-N,N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アセタミド(化合物74)の合成

(工程1)

実施例5の工程4に準じて、実施例5の工程3にて得られる3,5-ジアリルオキシ-2-エチルフェニル酢酸メチル(3.9 g, 13 mmol)から、3-チオフェンカルボン酸(1.8 g, 1.4 mmol)、無水トリフルオロ酢酸(6.0 mL)およびトリフルオロ酢酸(20 mL)を用いて、3,5-ジアリルオキシ-2-エチルー6-(3-チエニルカルボニル)フェニル酢酸メチル(3.8 g, 70%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 270MHz)  $\delta$  (ppm): 7.82 (dd,  $J = 1.2, 2.8$  Hz, 1H), 7.49 (dd,  $J = 1.2, 5.1$  Hz, 1H), 7.25 (dd,  $J = 2.8, 5.1$  Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.07 (m, 1H), 5.72 (m, 1H), 5.44 (dq,  $J = 17.2$  Hz, 1.6 Hz, 1H), 5.30 (dq,  $J = 10.6, 1.6$  Hz, 1H), 5.10-5.02 (m, 2H), 4.57 (dt,  $J = 4.8, 1.6$  Hz, 2H), 4.40 (dt,  $J = 4.8, 1.6$  Hz, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.48 (s, 3H), 2.64 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 1.09 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ); 401  $[\text{M+H}]^+$

(工程2)

実施例7の工程1に準じて、実施例73の工程1にて得られた3,5-ジアリルオキシ-2-エチルー6-(3-チエニルカルボニル)フェニル酢酸メチル(3.2 g, 8.0 mmol)から、ギ酸アンモニウム(2.0 g, 32 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(56 mg, 0.080 mmol)および1,4-ジオキサン(30 mL)を用いて、2-エチルー3,5-ジヒドロキシ-6-(3-チエニルカルボニル)フェニル酢酸メチル(1.81 g, 71%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.79 (dd,  $J = 1.2, 2.9$  Hz, 1H), 7.43 (dd,  $J = 1.2, 5.1$  Hz, 1H), 7.34 (dd,  $J = 2.9, 5.1$  Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 3.57

(s, 2H), 3.55 (s, 3H), 2.56 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.10 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ) 319 [M-H]<sup>-</sup>

(工程 3)

実施例 10 の工程 1 に準じて、実施例 73 の工程 2 にて得られた 2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(3-チエニルカルボニル)フェニル酢酸メチル(0.56 g, 1.7 mmol)から、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液(4.0 mL)およびアセトニトリル(4.0 mL)を用いて、2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(3-チエニルカルボニル)フェニル酢酸(0.49 g, 92%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.92 (dd,  $J = 1.3, 2.9$  Hz, 1H), 7.46 (dd,  $J = 1.3, 5.1$  Hz, 1H), 7.38 (dd,  $J = 2.9, 5.1$  Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 3.53 (s, 2H), 2.58 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 1.08 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ); 307 [M+H]<sup>+</sup>

(工程 4)

実施例 10 の工程 2 に準じて、実施例 73 の工程 3 にて得られた 2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(3-チエニルカルボニル)フェニル酢酸(304 mg, 1.00 mmol)から、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩(0.44 g, 2.3 mmol)、ジエタノールアミン(0.42 g, 4.0 mmol)およびN, N-ジメチルホルムアミド(2.0 mL)を用いて、化合物 74 (36 mg, 9.2%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.93 (dd,  $J = 1.4, 3.0$  Hz, 1H), 7.45 (dd,  $J = 1.4, 5.1$  Hz, 1H), 7.36 (dd,  $J = 3.0, 5.1$  Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.62 (t,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 3.45 (t,  $J = 5.4$  Hz, 4H), 3.35-3.29 (m, 2H), 2.54 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 1.07 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H)

ESI-MS ( $m/z$ ); 394 [M+H]<sup>+</sup>

実施例 74: 4-{2-[2-ベンゾイル-6-エチル-3, 5-ジヒドロキシフェニル]アセチル}-1-(2-シアノフェニル)ピペラジン-2-オン(化合物 75)の合成

(工程 1)

実施例 10 の工程 1 に準じて、実施例 5 にて得られる化合物 5 (2.6 g, 8.4 mmol)から、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液(20 mL)およびアセトニトリル(20 mL)を用いて、2-ベンゾイル-6-エチル-3, 5-ジヒドロキシフェニル酢酸(2.4 g, 96%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.80-7.37 (m, 5H), 6.33 (s, 1H), 3.55 (s, 2H), 2.61 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 1.09 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H)



APCI-MS (m/z); 301 [M+H]<sup>+</sup>

(工程 2)

実施例 7 4 の工程 1 にて得られた 2-ベンゾイル-6-エチル-3, 5-ジヒドロキシフェニル酢酸(0.11 g, 0.36 mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド(1.0 mL)に溶解し、得られた溶液に「テトラヘドロネレターズ (Tetrahydron Lett.)」, 1998 年, 第 39 号, p.7459-7462 に記載の方法に準じて得られた 1-(2-シアノフェニル)ピペラジン-2-オン・塩酸塩(0.34 g, 1.4 mmol)および 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩(0.13 g, 0.82 mmol)を加えて室温で 2 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣に 1 mol/L 塩酸を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で濃縮した。得られた残渣をエタノールから結晶化し、化合物 7 5 (0.14 g, 81%)を得た。

融点 259-261°C

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 270 MHz) δ (ppm): 7.84-7.75 (m, 4H), 7.57-7.39 (m, 5H), 6.34 (s, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.05 (s, 1H), 3.55-3.88 (m, 6H), 2.62 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.11 (t, J = 7.3 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 484 [M+H]<sup>+</sup>.元素分析 (C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> · 0.2H<sub>2</sub>O) として

実測値 (%) C:69.03, H:5.31, N:8.63

計算値 (%) C:69.04, H:5.26, N:8.63

実施例 7 5 : 2-[2-ベンゾイル-6-エチル-3, 5-ジヒドロキシフェニル]-N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アセタミド(化合物 7 6)の合成

実施例 7 4 の工程 2 に準じて、実施例 7 4 の工程 1 にて得られた 2-ベンゾイル-6-エチル-3, 5-ジヒドロキシフェニル酢酸(0.11 g, 0.36 mmol)から、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩(0.16 g, 0.83 mmol)、ジエタノールアミン(0.15 g, 1.4 mmol)およびN, N-ジメチルホルムアミド(1.0 mL)を用いて、化合物 7 6 (37 mg, 26%)を得た。このとき結晶化は酢酸エチルを用いて行った。

融点 190-194°C

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 270 MHz) δ (ppm): 7.78 (brd, J = 7.3 Hz, 2H), 7.49 (m, 1H), 7.39 (brt, J = 7.3 Hz, 2H), 6.31 (s, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.61 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.42 (q, J = 5.4 Hz, 4H), 3.31-3.29 (m, 2H), 2.56 (q, J = 7.4 Hz,

2H), 1.08 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ): 388  $[M+H]^+$

実施例 76 : 2-[2-ベンゾイル-6-エチル-3, 5-ジヒドロキシフェニル]-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-(2-メトキシエチル)アセタミド (化合物 77) の合成

実施例 74 の工程 2 に準じて、実施例 74 の工程 1 にて得られた 2-ベンゾイル-6-エチル-3, 5-ジヒドロキシフェニル酢酸(0.12 g, 0.39 mmol)から、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩(0.17 g, 0.89 mmol)、参考例 1 で得られる 2-(2-メトキシエチルアミノ)エタノール(0.18 g, 1.5 mmol)および N, N-ジメチルホルムアミド(1.0 mL)を用いて、化合物 77 (92 mg, 59%)を得た。このとき結晶化は酢酸エチルを用いて行った。

融点 183-185°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.79 (brd,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.39 (brt,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 6.31 (s, 1H), 3.75 および 3.73 (s, 計 2H), 3.63-3.15 (m, 11H), 2.57-2.52 (m, 2H), 1.07 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ): 402  $[M+H]^+$

元素分析 ( $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_6$ ) として

実測値 (%) C:65.96, H:6.85, N:3.39

計算値 (%) C:65.82, H:6.78, N:3.49

実施例 77 : 2-[2-ベンゾイル-6-エチル-3, 5-ジヒドロキシフェニル]-1-[4-(ヒドロキシメチル)ピペリジノ]エタノン (化合物 78) の合成

実施例 74 の工程 2 に準じて、実施例 74 の工程 1 にて得られた 2-ベンゾイル-6-エチル-3, 5-ジヒドロキシフェニル酢酸(0.11 g, 0.37 mmol)から、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩(0.16g, 0.84 mol)、4-ピペリジンエタノール(0.17 g, 1.5 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物(0.14 g, 0.91 mmol)および N, N-ジメチルホルムアミド(1.0 mL)を用いて、化合物 78 (88 mg, 60%)を得た。このとき結晶化は酢酸エチルを用いて行った。

融点 239-242°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.37-7.79 (m, 5H), 6.31 (s, 1H), 4.24 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.70 (d,  $J = 16.5$  Hz, 1H), 3.58 (d,  $J = 16.5$  Hz, 1H), 3.11-3.26 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 2.61-2.50 (m, 2H), 2.36 (m, 1H),

1.70-1.50 (m, 3H), 1.08 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 0.99 (m, 1H), 0.63 (m, 1H)

APCI-MS ( $m/z$ ); 398  $[M+H]^+$

元素分析 ( $C_{23}H_{27}NO_5 \cdot 0.2H_2O$ ) として

実測値 (%) C:68.82, H:6.70, N:3.76

計算値 (%) C:68.88, H:6.89, N:3.49

実施例 78: 2-[2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(3-ヒドロキシベンゾイル)フェニル]-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-(2-メトキシエチル)アセタミド(化合物 79)の合成

(工程 1)

実施例 5 の工程 4 に準じて、実施例 5 の工程 3 にて得られる 3, 5-ジアリルオキシ-2-エチルフェニル酢酸メチル(1.5 g, 5.2 mmol)から、4-ヒドロキシ安息香酸(1.7 g, 10 mmol)、無水トリフルオロ酢酸(2.0 mL, 14 mmol)およびトリフルオロ酢酸(8 mL)、さらに 7 mol/L アンモニアのメタノール溶液(10 mL)を用いて 3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6-(3-ヒドロキシベンゾイル)フェニル酢酸メチル(1.5 g, 70%)を得た。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.36-7.23 (m, 3H), 7.00 (ddd,  $J = 7.2$ , 2.6, 1.1 Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 6.06 (m, 1H), 5.56 (m, 1H), 5.48 (m, 1H), 5.29 (m, 1H), 5.05-4.97 (m, 2H), 4.57 (m, 2H), 4.35 (m, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.46 (s, 3H), 2.65 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.08 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ); 409  $[M-H]^+$

(工程 2)

実施例 10 の工程 1 に準じて、実施例 78 の工程 1 にて得られた 3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6-(3-ヒドロキシベンゾイル)フェニル酢酸メチル(1.5 g, 3.7 mmol)から、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液(10 mL)およびアセトニトリル(20 mL)を用いて、3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6-(3-ヒドロキシベンゾイル)フェニル酢酸(1.2 g, 83%)を得た。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.26-7.18 (m, 3H), 7.00 (ddd,  $J = 7.2$ , 2.6, 1.1 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.04 (m, 1H), 5.56 (m, 1H), 5.40 (m, 1H), 5.28 (m, 1H), 5.05-4.92 (m, 2H), 4.57 (m, 2H), 4.35 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 2.67 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 1.08 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ); 397  $[M+H]^+$

(工程 3)

実施例 10 の工程 2 に準じて、実施例 78 の工程 2 にて得られた 3, 5-

ジアリルオキシ-2-エチル-6-(3-ヒドロキシベンゾイル)フェニル酢酸(470 mg, 1.2 mmol)から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物(220 mg, 1.4 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩(270 mg, 1.4 mmol)、参考例1で得られる2-(2-メトキシエチルアミノ)エタノール(170 mg, 1.4 mmol)およびN,N-ジメチルホルムアミド(10 mL)を用いて、2-[2-エチル-3, 5-ジアリルオキシ-6-(4-ヒドロキシベンゾイル)フェニル]-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-(2-メトキシエチル)アセタミド(430 mg, 74%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 9.58 (s, 1H), 7.20 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.11-7.09 (m, 2H), 6.92 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.10 (m, 1H), 5.62 (m, 1H), 5.45 (m, 1H), 5.29 (m, 1H), 4.99-4.90 (m, 2H), 4.74 (t,  $J = 5.0$  Hz, 0.5H), 4.64 (m, 2H), 4.49 (t,  $J = 5.0$  Hz, 0.5H), 4.40 (m, 2H), 3.60 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 3.41 (m, 2H), 3.34-3.04 (m, 9H), 2.55 (m, 2H), 1.11 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ); 498  $[\text{M}+\text{H}]^+$

(工程4)

実施例7の工程1に準じて、実施例78の工程3にて得られた2-[2-エチル-3, 5-ジアリルオキシ-6-(3-ヒドロキシベンゾイル)フェニル]-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-(2-メトキシエチル)アセタミド(130 mg, 0.26 mmol)から、ギ酸アンモニウム(90 mg, 1.4 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(5.0 mg, 0.0071 mmol)および1, 4-ジオキササン(5.0 mL)を用いて、化合物79(25 mg, 23%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.31-7.21 (m, 3H), 7.0 (m, 1H), 6.33 (s, 1H), 3.72 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 3.62-3.20 (m, 11H), 2.58 (m, 2H), 1.11 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ); 416  $[\text{M}-\text{H}]^-$

実施例79: 2-[2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-ヒドロキシベンゾイル)フェニル]-N,N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アセタミド(化合物80)の合成

(工程1)

実施例5の工程4に準じて、実施例5の工程3にて得られる3, 5-ジアリルオキシ-2-エチルフェニル酢酸メチル(1.5 g, 5.2 mmol)から、4-ヒドロキシ安息香酸(1.7 g, 10 mmol)、無水トリフルオロ酢酸(2.0 mL, 14 mmol)およびトリフルオロ酢酸(10 mL)、さらに7 mol/L アンモニアのメタ

ノール溶液(10 mL)を用いて、3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6-(4-ヒドロキシベンゾイル)フェニル酢酸メチル(1.3 g, 65%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.76-7.72 (m, 2H), 6.80-6.76 (m, 2H), 6.43 (s, 1H), 6.08 (m, 1H), 5.57 (m, 1H), 5.44 (m, 1H), 5.31 (m, 1H), 5.05-4.98 (m, 2H), 4.56 (m, 2H), 4.36 (m, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.45 (s, 3H), 2.63 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.09 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ); 411  $[\text{M}+\text{H}]^+$

(工程 2)

実施例 7 の工程 1 に準じて、実施例 7 9 の工程 1 にて得られた 3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6-(4-ヒドロキシベンゾイル)フェニル酢酸メチル(1.3 g, 3.2 mmol)から、ギ酸アンモニウム(1.0 g, 15 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(0.12 g, 0.17 mmol)および 1, 4-ジオキサン(20 mL)を用いて、2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-ヒドロキシベンゾイル)フェニル酢酸メチル(1.1 g, 94%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.64-7.61 (m, 2H), 6.78-6.75 (m, 2H), 6.25 (s, 1H), 3.52 (s, 2H), 3.50 (s, 3H), 2.63 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.09 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ); 329  $[\text{M}-\text{H}]^-$

(工程 3)

実施例 1 0 の工程 1 に準じて、実施例 7 9 の工程 2 にて得られた 2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-ヒドロキシベンゾイル)フェニル酢酸メチル(1.1 g, 3.3 mmol)から、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液(10 mL)およびテトラヒドロフラン(20 mL)を用いて、2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-ヒドロキシベンゾイル)フェニル酢酸(0.93 g, 89%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 12.0 (brs, 1H), 10.2 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 7.57-7.53 (m, 2H), 6.78-6.73 (m, 2H), 6.34 (s, 1H), 3.33 (s, 2H), 2.44 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 0.99 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ); 315  $[\text{M}-\text{H}]^-$

(工程 4)

実施例 1 0 の工程 2 に準じて、実施例 7 9 の工程 3 にて得られた 2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-ヒドロキシベンゾイル)フェニル酢酸(130 mg, 0.41 mmol)から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物

(120 mg, 0.78 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩(150 mg, 0.79 mmol)、ジエタノールアミン(210 mg, 2.0 mmol)およびN,N-ジメチルホルムアミド(4 mL)を用いて、化合物80(30 mg, 10%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.66-7.64 (m, 2H), 6.74-6.70 (m, 2H), 6.27 (s, 1H), 3.64 (brs, 2H), 3.55 (t,  $J = 5.9$  Hz, 2H), 3.41-3.36 (m, 4H), 3.30 (s, 2H), 2.50 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 1.02 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ); 404  $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例80: 2-[2-エチル-3,5-ジヒドロキシ-6-(4-ヒドロキシベンゾイル)フェニル]-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-(2-メトキシエチル)アセタミド(化合物81)の合成

実施例10の工程2に準じて、実施例79の工程3にて得られた2-エチル-3,5-ジヒドロキシ-6-(4-ヒドロキシベンゾイル)フェニル酢酸(130 mg, 0.41 mmol)から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物(120 mg, 0.78 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩(150 mg, 0.79 mmol)、参考例1で得られる2-(2-メトキシエチルアミノ)エタノール(250 mg, 2.1 mmol)およびN,N-ジメチルホルムアミド(4 mL)を用いて、化合物81(30 mg, 10%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.73-7.70 (m, 2H), 6.79-6.75 (m, 2H), 6.32 (s, 1H), 3.69 (d,  $J = 5.3$  Hz, 2H), 3.59 (t,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 3.50 (t,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 3.45-3.40 (m, 4H), 3.35-3.28 (m, 2.5H), 3.18-3.13 (m, 2.5H), 2.55 (m, 2H), 1.08 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ); 418  $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例81: 4-{2-[2-エチル-6-(4-フルオロベンゾイル)-3,5-ジヒドロキシフェニル]アセチル}-1-フェニルピペラジン-2-オン(化合物82)の合成

実施例74の工程2に準じて、実施例49の工程3にて得られる2-エチル-6-(4-フルオロベンゾイル)-3,5-ジヒドロキシフェニル酢酸(0.11 g, 0.33 mmol)から、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド(0.12 g, 0.76 mol)、1-フェニルピペラジン-2-オン・塩酸塩(0.28 g, 1.3 mmol)およびN,N-ジメチルホルムアミド(1.0 mL)を用いて、化合物82(110 mg, 72%)を得た。このとき結晶化は酢酸エチルを用いて行った。

融点 170-172°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.83 (dd,  $J = 5.6, 9.0$  Hz, 2H), 7.46-7.26 (m, 5H), 7.11 (t,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.33 (s, 1H), 4.30-3.54 (m,

8H), 2.62 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.11 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ); 477  $[M+H]^+$ .

元素分析 ( $C_{27}H_{25}FN_2O_5$ ) として

実測値 (%) C:67.98, H:5.38, N:5.75

計算値 (%) C:68.06, H:5.29, N:5.88

実施例 82: 2-[2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(3-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾイル)フェニル]-N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アセタミド(化合物 83)の合成

(工程 1)

実施例 5 の工程 4 に準じて、実施例 5 の工程 3 にて得られる 3, 5-ジアリルオキシ-2-エチルフェニル酢酸メチル(1.5 g, 5.2 mmol)から、3-ヒドロキシ-4-メトキシ安息香酸(1.7 g, 10 mmol)、無水トリフルオロ酢酸(2.0 mL, 14 mmol)およびトリフルオロ酢酸(15 mL)、さらに 7 mol/L アンモニアのメタノール溶液(20 mL)およびメタノール(20 mL)を用いて 3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6-(3-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸メチル(1.1 g, 48%)を得た。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.42-7.38 (m, 2H), 6.83 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.07 (m, 1H), 5.72 (m, 1H), 5.54 (s, 1H), 5.45 (m, 1H), 5.29 (m, 1H), 5.08-5.03 (m, 2H), 4.58 (m, 2H), 4.37 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 3.47 (s, 3H), 2.64 (q,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 1.09 (t,  $J = 7.7$  Hz, 3H)

(工程 2)

実施例 10 の工程 1 に準じて、実施例 82 の工程 1 にて得られた 3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6-(3-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸メチル(230 mg, 0.52 mmol)から、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液(10 mL)およびテトラヒドロフラン(10 mL)を用いて 3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6-(3-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸(430 mg, 80%)を得た。

$^1H$ -NMR ( $CD_3OD$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.33 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.10 (dd,  $J = 8.5, 1.8$  Hz, 1H), 6.93 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.10 (m, 1H), 5.68 (m, 1H), 5.45 (m, 1H), 5.29 (m, 1H), 5.03-4.96 (m, 2H), 4.65 (m, 2H), 4.44 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.38 (s, 2H), 2.53 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 1.03 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ); 427  $[M+H]^+$

## (工程 3)

実施例 10 の工程 2 に準じて、実施例 82 の工程 2 にて得られた 3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6-(3-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸(200 mg, 0.47 mmol)から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物(150 mg, 0.98 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩(180 mg, 0.94 mmol)、ジエタノールアミン(150 mg, 1.4 mmol)およびN, N-ジメチルホルムアミド(4 mL)を用いて、2-[2-エチル-3, 5-アリルオキシ-6-(3-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾイル)フェニル]-N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アセタミド(85 mg, 35%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.27-7.23(m, 2H), 6.89 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.07 (m, 1H), 5.66 (m, 1H), 5.47 (m, 1H), 5.27 (m, 1H), 5.03-4.96 (m, 2H), 4.60 (m, 2H), 4.38 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 3.58 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 3.45-3.39 (m, 4H), 3.30 (t,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 2.60 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 1.03 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ): 514  $[\text{M}+\text{H}]^+$

## (工程 4)

実施例 7 の工程 1 に準じて、実施例 82 の工程 3 にて得られた 2-[2-エチル-3, 5-アリルオキシ-6-(3-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾイル)フェニル]-N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アセタミド(85 mg, 0.17 mmol)から、ギ酸アンモニウム(50 mg, 0.79 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(10 mg, 0.14 mmol)および1, 4-ジオキサン(3 mL)を用いて、化合物 83 (47 mg, 66%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.32-7.29 (m, 2H), 6.90 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 3.58 (t,  $J = 5.8$  Hz, 2H), 3.46-3.39 (m, 4H), 3.32-3.30 (m, 2H), 2.52 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 1.06 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ): 434  $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 83 : 2-[2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(3-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾイル)フェニル]-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-(2-メトキシエチル)アセタミド (化合物 84) の合成

## (工程 1)

実施例 10 の工程 2 に準じて、実施例 82 の工程 2 にて得られた 3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6-(3-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸(200 mg, 0.47 mmol)から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物(150 mg, 0.98 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩(180 mg, 0.94 mmol)、ジエタノールアミン(150 mg, 1.4 mmol)およびN, N-ジメチルホルムアミド(4 mL)を用いて、2-[2-エチル-3, 5-アリルオキシ-6-(3-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾイル)フェニル]-N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アセタミド(85 mg, 35%)を得た。



ル) - 3 - エチルカルボジイミド・塩酸塩(180 mg, 0.94 mmol)、参考例 1 で得られる 2 - (2 - メトキシエチルアミノ) エタノール(170 mg, 1.4 mmol)および N, N - ジメチルホルムアミド(4 mL)を用いて、2 - [3, 5 - ジアリルオキシ - 2 - エチル - 6 - (3 - ヒドロキシ - 4 - メトキシベンゾイル) フェニル] - N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - (2 - メトキシエチル) アセタミド(110 mg, 44%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.32-7.30 (m, 2H), 6.92 (dd,  $J = 9.0$ , 2.8 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.13 (m, 1H), 5.72 (m, 1H), 5.50 (m, 1H), 5.29 (m, 1H), 5.08-5.00 (m, 2H), 4.62 (m, 2H), 4.42 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.74 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 3.61 (t,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.45-3.40 (m, 3H), 3.35-3.30 (m, 3.5H), 3.20-3.16 (m, 2.5H), 2.62 (m, 2H), 1.11 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ); 528  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### (工程 2)

実施例 7 の工程 1 に準じて、実施例 8 3 の工程 1 にて得られた 2 - [3, 5 - ジアリルオキシ - 2 - エチル - 6 - (3 - ヒドロキシ - 4 - メトキシベンゾイル) フェニル] - N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - (2 - メトキシエチル) アセタミド(110 mg, 0.21 mmol)から、ギ酸アンモニウム(67 mg, 1.1 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(10 mg, 0.14 mmol)および 1, 4 - ジオキサソ(3 mL)を用いて、化合物 8 4 (34 mg, 36%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.34-7.28 (m, 2H), 6.90 (m, 1H), 6.30 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.68 (d,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 3.59 (t,  $J = 5.7$  Hz, 2H), 3.49-3.40 (m, 4H), 3.35-3.28 (m, 2.5H), 3.17-3.13 (m, 2.5H), 2.55 (m, 2H), 1.08 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ); 448  $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 8 4: 2 - [2 - エチル - 6 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシベンゾイル) - 3, 5 - ジヒドロキシフェニル] - N, N - ビス(2 - ヒドロキシエチル) アセタミド (化合物 8 5) の合成

#### (工程 1)

実施例 5 の工程 4 に準じて、実施例 5 の工程 3 にて得られる 3, 5 - ジアリルオキシ - 2 - エチルフェニル酢酸メチル(1.0 g, 3.5 mmol)から、3 - フルオロ - 4 - メトキシ安息香酸(0.90 g, 5.3 mmol)、無水トリフルオロ酢酸(0.8 mL, 5.7 mmol)およびトリフルオロ酢酸(10 mL)を用いて、3, 5 - ジアリルオキシ - 2 - エチル - 6 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシベンゾイル) フェニル酢酸メチル(1.3 g, 84%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.61-7.54 (m, 2H), 6.92 (t,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.09 (m, 1H), 5.71 (m, 1H), 5.47 (m, 1H), 5.30 (m, 1H), 5.07-4.99 (m, 2H), 4.57 (m, 2H), 4.37 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.47 (s, 3H), 2.65 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 1.09 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ): 443  $[\text{M}+\text{H}]^+$

(工程 2)

実施例 7 の工程 1 に準じて、実施例 8 4 の工程 1 にて得られた 3, 5-ジエチルオキシ-2-エチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシヒドロキシベンゾイル)フェニル酢酸メチル(1.3 g, 2.9 mmol)から、ギ酸アンモニウム(1.0 g, 16 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(0.10 g, 0.14 mmol)および 1, 4-ジオキサン(20 mL)を用いて、2-エチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシベンゾイル)-3, 5-ジヒドロキシフェニル酢酸メチル(1.0 g, 95%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.57-7.46 (m, 2H), 7.09 (t,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.56 (s, 2H), 3.44 (s, 3H), 2.58 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.09 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ): 363  $[\text{M}+\text{H}]^+$

(工程 3)

実施例 10 の工程 1 に準じて、実施例 8 4 の工程 2 にて得られる 2-エチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシベンゾイル)-3, 5-ジヒドロキシフェニル酢酸メチル(1.2 g, 3.5 mmol)から、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液(10 mL)およびテトラヒドロフラン(10 mL)を用いて 2-エチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシベンゾイル)-3, 5-ジヒドロキシフェニル酢酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 12.1 (brs, 1H), 9.54 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 7.57-7.44 (m, 2H), 7.22 (t,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.42 (s, 2H), 2.50 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.01 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ): 349  $[\text{M}+\text{H}]^+$

(工程 4)

実施例 10 の工程 2 に準じて、実施例 8 4 の工程 3 にて得られる 2-エチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシベンゾイル)-3, 5-ジヒドロキシフェニル酢酸(150 mg, 0.43 mmol)から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物(130 mg, 0.85 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩(160 mg, 0.84 mmol)、ジエタノールアミン(230 mg, 2.2 mmol)および N, N-ジメチルホルムアミド(4 mL)を用

いて、化合物 8 5 (47 mg, 25%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.58 (ddd,  $J = 8.7, 2.1, 1.1$  Hz, 1H), 7.53 (dd,  $J = 12.0, 1.5$  Hz, 1H), 7.07 (t,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 3.63 (t,  $J = 5.8$  Hz, 2H), 3.48-3.40 (m, 4H), 3.37 (m, 2H), 2.54 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 1.07 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ): 436  $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 8 5 : 2 - [ 2 - エチル - 6 - ( 3 - フルオロ - 4 - メトキシベンゾイル ) - 3 , 5 - ジヒドロキシフェニル ] - N - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - N - ( 2 - メトキシエチル ) アセタミド ( 化合物 8 6 ) の合成

実施例 1 0 の工程 2 に準じて、実施例 8 4 の工程 3 にて得られる 2 - エチル - 6 - ( 3 - フルオロ - 4 - メトキシベンゾイル ) - 3 , 5 - ジヒドロキシフェニル酢酸 (260 mg, 0.43 mmol) から、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物 (130 mg, 0.85 mmol)、1 - ( 3 - ジメチルアミノプロピル ) - 3 - エチルカルボジイミド・塩酸塩 (160 mg, 0.84 mmol)、参考例 1 で得られる 2 - ( 2 - メトキシエチルアミノ ) エタノール (260 mg, 2.2 mmol) および N, N - ジメチルホルムアミド (4 mL) を用いて、化合物 8 6 (53 mg, 27%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.83 (m, 1H), 7.80 (dd,  $J = 12, 2.0$  Hz, 1H), 7.32 (m, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.15 (s, 3H), 3.96 (d,  $J = 4.0$  Hz, 2H), 3.85 (t,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 3.78-3.50 (m, 7.5H), 3.42-3.38 (m, 2.5H), 2.55 (m, 2H), 1.08 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ): 450  $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 8 6 : 2 - { 2 - エチル - 3 , 5 - ジヒドロキシ - 6 - [ 4 - ( トリフルオロメトキシ ) ベンゾイル ] フェニル } - N, N - ビス ( 2 - ヒドロキシエチル ) アセタミド ( 化合物 8 7 ) の合成

( 工程 1 )

実施例 5 の工程 4 に準じて、実施例 5 の工程 3 にて得られる 3 , 5 - ジアリルオキシ - 2 - エチルフェニル酢酸メチル (0.97 g, 3.3 mmol) から、4 - ( トリフルオロメトキシ ) 安息香酸 (1.0 g, 5.0 mmol)、無水トリフルオロ酢酸 (0.7 mL, 5.0 mmol) およびトリフルオロ酢酸 (10 mL) を用いて、3 , 5 - ジアリルオキシ - 2 - エチル - 6 - [ 4 - ( トリフルオロメトキシ ) ベンゾイル ] フェニル酢酸メチル (1.4 g, 87%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.86-7.83 (m, 2H), 7.23-7.20 (m, 2H), 6.42 (s, 1H), 6.06 (m, 1H), 5.60 (m, 1H), 5.44 (m, 1H), 5.30 (m, 1H), 5.02-4.89 (m, 2H), 4.58 (m, 2H), 4.33 (m, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.45 (s, 3H), 2.65 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 1.10 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 479 [M+H]<sup>+</sup>

## (工程 2)

実施例 7 の工程 1 に準じて、実施例 8 6 の工程 1 にて得られた 3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイル]フェニル酢酸メチル(1.4 g, 2.9 mmol)から、ギ酸アンモニウム(0.91 g, 14 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(0.10 g, 0.14 mmol)および 1, 4-ジオキサン(20 mL)を用いて、2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイル]フェニル酢酸メチル(1.1 g, 95%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz) δ (ppm): 7.88-7.87 (m, 2H), 7.32-7.29 (m, 2H), 6.33 (s, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.44 (s, 3H), 2.59 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.06 (t, J = 7.5 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 399 [M+H]<sup>+</sup>

## (工程 3)

実施例 10 の工程 1 に準じて、実施例 8 6 の工程 2 にて得られる 2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイル]フェニル酢酸メチル(1.2 g, 3.1 mmol)から、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液(20 mL)およびテトラヒドロフラン(15 mL)を用いて、2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイル]フェニル酢酸(0.88 g, 75%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ (ppm): 9.65 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 7.79-7.76 (m, 2H), 7.42-7.39 (m, 2H), 6.36 (s, 1H), 3.48 (s, 2H), 2.59 (m, 2H), 0.99 (t, J = 7.3 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 383 [M-H]<sup>-</sup>

## (工程 4)

実施例 10 の工程 2 に準じて、実施例 8 6 の工程 3 にて得られた 2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイル]フェニル酢酸(130 mg, 34 mmol)から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物(80 mg, 0.52 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩(100 mg, 0.52 mmol)、ジエタノールアミン(150 mg, 1.4 mmol)および N, N-ジメチルホルムアミド(5 mL)を用いて、化合物 8 7 (25 mg, 15%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz) δ (ppm): 7.89-7.86 (m, 2H), 7.28-7.25 (m, 2H), 6.30 (s, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.66 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.49 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.42 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.33-3.28 (m, 2H), 2.55 (q, J = 7.3 Hz,

2H), 1.08 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ); 472  $[M+H]^+$

実施例 87: 2- {2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6- [4- (トリフルオロメトキシ) ベンゾイル] フェニル} -N- (2-ヒドロキシエチル) -N- (2-メトキシエチル) アセタミド (化合物 88) の合成

実施例 10 の工程 2 に準じて、実施例 86 の工程 3 にて得られた 2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6- [4- (トリフルオロメトキシ) ベンゾイル] フェニル酢酸(140 mg, 35 mmol)から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物(80 mg, 0.52 mmol)、1- (3-ジメチルアミノプロピル) -3-エチルカルボジイミド・塩酸塩(100 mg, 0.52 mmol)、参考例 1 で得られる 2- (2-メトキシエチルアミノ) エタノール(170 mg, 1.4 mmol)およびN, N-ジメチルホルムアミド(5 mL)を用いて、化合物 88 (61 mg, 35%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.89-7.86 (m, 2H), 7.28-7.26 (m, 2H), 6.30 (s, 1H), 3.81 (d,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 3.64 (t,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 3.55 (t,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 3.48 (t,  $J = 5.7$  Hz, 2H), 3.45-3.40 (m, 4.5H), 3.17 (t,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 3.14 (s, 1.5H), 2.55 (m, 2H), 1.08 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ); 486  $[M+H]^+$

実施例 88: 2- [2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6- (3-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾイル) フェニル] -N, N-ビス (2-メトキシエチル) アセタミド (化合物 89) の合成

(工程 1)

実施例 7 の工程 2 にて得られた 2-エチル-3, 5-ジヒドロキシフェニル酢酸メチル(2.0 g, 9.7 mmol)を三フッ化ホウ素ジエチルエーテル(40 mL)に懸濁し、得られた懸濁液に 3-ヒドロキシ-4-メトキシ安息香酸(1.7 g, 11 mmol)を加えて 80°C で 5 時間攪拌した。室温に冷却した反応液を氷水に滴下し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=1/4~9/1)にて精製し、2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6- (3-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾイル) フェニル酢酸メチル(2.2 g, 65%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.30-7.26 (m, 2H), 6.92 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.51 (s, 2H), 3.44 (s, 3H), 2.57 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.06 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ); 361  $[M+H]^+$

## (工程 2)

実施例 10 の工程 1 に準じて、実施例 88 の工程 1 にて得られた 2-エチルー 3, 5-ジヒドロキシ-6-(3-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸メチル(2.1 g, 5.8 mmol)から、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液(25 mL)およびテトラヒドロフラン(25 mL)を用いて、2-エチルー 3, 5-ジヒドロキシ-6-(3-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸を得た。

実施例 10 の工程 2 に準じて、上記にて得られた 2-エチルー 3, 5-ジヒドロキシ-6-(3-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物(1.5 g, 9.8 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩(1.9 g, 9.9 mmol)、ビス(2-メトキシエチル)アミン(1.2 g, 10 mmol)および N, N-ジメチルホルムアミド(13 mL)を用いて、化合物 89(860 mg, 32%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.34-7.31 (m, 2H), 6.91 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 3.49-3.39 (m, 4H), 3.36-3.30 (m, 5H), 3.19-3.15 (m, 5H), 2.52 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.08 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ); 462  $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 89 : 2-{2-[4-(ジフルオロメトキシ)ベンゾイル]-6-エチルー 3, 5-ジヒドロキシフェニル}-N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アセタミド(化合物 90)の合成

## (工程 1)

実施例 5 の工程 4 に準じて、実施例 5 の工程 3 にて得られる 3, 5-ジアリルオキシ-2-エチルフェニル酢酸メチル(0.54 g, 1.9 mmol)から、4-(ジフルオロメトキシ)安息香酸(0.71 g, 3.8 mmol)、無水トリフルオロ酢酸(0.55 mL, 3.9 mmol)およびトリフルオロ酢酸(10 mL)を用いて、3, 5-ジアリルオキシ-2-[4-(ジフルオロメトキシ)ベンゾイル]-6-エチルフェニル酢酸メチル(0.69 g, 83%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.85-7.81 (m, 2H), 7.12-7.08 (m, 2H), 6.57 (t,  $J = 73$  Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.07 (m, 1H), 5.60 (m, 1H), 5.48 (m, 1H), 5.40 (m, 1H), 5.04-4.92 (m, 2H), 4.58 (m, 2H), 4.30 (m, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.47 (s, 3H), 2.66 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 1.09 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ); 461  $[\text{M}+\text{H}]^+$

## (工程 2)

実施例 7 の工程 1 に準じて、実施例 8 9 の工程 1 にて得られた 3, 5-ジ  
アリルオキシ-2-[4-(ジフルオロメトキシ)ベンゾイル]-6-エチ  
ルフェニル酢酸メチル(0.69 g, 1.5 mmol)から、ギ酸アンモニウム(0.50 g,  
7.9 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(0.05  
g, 0.071 mmol)および 1, 4-ジオキサン(15 mL)を用いて、2-[4-(ジ  
フルオロメトキシ)ベンゾイル]-6-エチル-3, 5-ジヒドロキシフェ  
ニル酢酸メチル(0.55 g, 96%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.83-7.79 (m, 2H), 7.16-7.14 (m,  
2H), 6.94 (t,  $J = 73$  Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.58  
(q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.06 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ); 379 [M-H] $^+$

(工程 3)

実施例 10 の工程 1 に準じて、実施例 8 9 の工程 2 にて得られる 2-[4  
-(ジフルオロメトキシ)ベンゾイル]-6-エチル-3, 5-ジヒドロキ  
シフェニル酢酸メチル(0.61 g, 1.6 mmol)から、2 mol/L 水酸化ナトリウム  
水溶液(8 mL)およびテトラヒドロフラン(8 mL)を用いて、2-[4-(ジフ  
ルオロメトキシ)ベンゾイル]-6-エチル-3, 5-ジヒドロキシフェニ  
ル酢酸(0.38 g, 65 %)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDOD}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.85-7.82 (m, 2H), 7.15-7.12 (m,  
2H), 6.93 (t,  $J = 73$  Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 3.56 (s, 2H), 2.60 (q,  $J = 7.5$  Hz,  
2H), 1.08 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ); 365 [M-H] $^+$

(工程 4)

実施例 10 の工程 2 に準じて、実施例 8 9 の工程 3 にて得られた 2-[4  
-(ジフルオロメトキシ)ベンゾイル]-6-エチル-3, 5-ジヒドロキ  
シフェニル酢酸(120 mg, 0.33 mmol)から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾ  
ール・水和物(80 mg, 0.52 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-  
3-エチルカルボジイミド・塩酸塩(100 mg, 0.52 mmol)、ジエタノールア  
ミン(200 mg, 1.9 mmol)および N, N-ジメチルホルムアミド(4 mL)を用い  
て、化合物 90 (50 mg, 34%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.85-7.82 (m, 2H), 7.17-7.10 (m,  
2H), 6.80 (t,  $J = 74$  Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.64 (t,  $J = 5.8$  Hz,  
2H), 3.52-3.48 (m, 4H), 3.32-3.28 (m, 2H), 2.52 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.08  
(t,  $J = 7.5$  Hz, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ); 454 [M+H] $^+$

実施例 90: 2-〔2-〔4-(ジフルオロメトキシ)ベンゾイル〕-6-エチル-3, 5-ジヒドロキシフェニル〕-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-(2-メトキシエチル)アセタミド(化合物 91)の合成

実施例 10 の工程 2 に準じて、実施例 89 の工程 3 にて得られた 2-〔4-(ジフルオロメトキシ)ベンゾイル〕-4-エチル-3, 5-ジヒドロキシフェニル酢酸(120 mg, 0.33 mmol)から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物(80 mg, 0.52 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩(100 mg, 0.52 mmol)、参考例 1 で得られる 2-(2-メトキシエチルアミノ)エタノール(200 mg, 1.7 mmol)および N, N-ジメチルホルムアミド(4 mL)を用いて、化合物 91 (44 mg, 28%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.85-7.82 (m, 2H), 7.13-7.11 (m, 2H), 6.93 (t,  $J = 7.3$  Hz, 0.5H), 6.92 (t,  $J = 7.3$  Hz, 0.5H), 6.30 (s, 1H), 3.71 (d,  $J = 3.7$  Hz, 2H), 3.59 (t,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.45-3.35 (m, 4H), 3.32-3.28 (m, 2.5H), 3.18-3.13 (m, 2.5H), 2.55 (m, 2H), 1.08 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ); 468  $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 91: 2-〔2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(3-ヒドロキシ-4-メチルベンゾイル)フェニル〕-N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アセタミド(化合物 92)の合成

(工程 1)

実施例 5 の工程 4 に準じて、実施例 5 の工程 3 にて得られる 3, 5-ジアリルオキシ-2-エチルフェニル酢酸メチル(0.65 g, 2.2 mmol)から、3-ヒドロキシ-4-メチル安息香酸(0.70 g, 4.6 mmol)、無水トリフルオロ酢酸(0.65 mL, 4.6 mmol)およびトリフルオロ酢酸(10 mL)、さらに 7 mol/L アンモニアのメタノール溶液(10 mL)およびメタノール(10 mL)を用いて、3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6-(3-ヒドロキシ-4-メチルベンゾイル)フェニル酢酸メチルを得た。

実施例 10 の工程 1 に準じて、上記にて得られた 3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6-(3-ヒドロキシ-4-メチルベンゾイル)フェニル酢酸メチルから、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液(20 mL)およびテトラヒドロフラン(10 mL)を用いて、3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6-(3-ヒドロキシ-4-メチルベンゾイル)フェニル酢酸(0.32 g, 2 工程で 35%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.40-7.38 (m, 2H), 7.11 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.11 (m, 1H), 5.70 (m, 1H), 5.46 (m, 1H), 5.28 (m, 1H), 5.04-4.98 (m, 2H), 4.62 (m, 2H), 4.40 (m, 2H), 3.54 (s, 2H), 2.64 (q,



$J = 7.3 \text{ Hz}$ , 2H), 2.20 (s, 3H), 1.09 (t,  $J = 7.3 \text{ Hz}$ , 3H)

APCI-MS (m/z); 411 [M+H]<sup>+</sup> (工程 2)

実施例 10 の工程 2 に準じて、実施例 9 1 の工程 1 にて得られた 3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6-(3-ヒドロキシ-4-メチルベンゾイル)フェニル酢酸(150 mg, 0.37 mmol)から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物(90 mg, 0.59 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩(110 mg, 0.55 mmol)、ジエタノールアミン(120 mg, 1.1 mmol)およびN, N-ジメチルホルムアミド(4 mL)を用いて、2-[3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6-(3-ヒドロキシ-4-メチルベンゾイル)フェニル]-N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アセタミド(62 mg, 34%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.23-7.08 (m, 3H), 6.58 (s, 1H), 6.10 (m, 1H), 5.66 (m, 1H), 5.45 (m, 1H), 5.28 (m, 1H), 5.04-4.96 (m, 2H), 4.61 (m, 2H), 4.38 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.61 (t,  $J = 5.5 \text{ Hz}$ , 2H), 3.47-3.41 (m, 4H), 3.29 (t,  $J = 5.5 \text{ Hz}$ , 2H), 2.61 (q,  $J = 7.5 \text{ Hz}$ , 2H), 2.21 (s, 3H), 1.08 (t,  $J = 7.3 \text{ Hz}$ , 3H)

APCI-MS (m/z); 498 [M+H]<sup>+</sup>

(工程 3)

実施例 7 の工程 1 に準じて、実施例 9 1 の工程 2 にて得られた 2-[3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6-(3-ヒドロキシ-4-メチルベンゾイル)フェニル]-N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アセタミド(62 mg, 0.13 mmol)から、ギ酸アンモニウム(100 mg, 1.6 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(5 mg, 0.0071 mmol)および1, 4-ジオキサン(2 mL)を用いて、化合物 9 2 (30 mg, 58%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.17-7.12 (m, 2H), 7.05 (d,  $J = 7.7 \text{ Hz}$ , 1H), 6.27 (s, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.55 (t,  $J = 5.5 \text{ Hz}$ , 2H), 3.43-3.34 (m, 4H), 3.29 (m, 2H), 2.50 (q,  $J = 7.3 \text{ Hz}$ , 2H), 2.17 (s, 3H), 1.08 (t,  $J = 7.3 \text{ Hz}$ , 3H)

APCI-MS (m/z); 418 [M+H]<sup>+</sup>

実施例 9 2 : 2-[2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(3-ヒドロキシ-4-メチルベンゾイル)フェニル]-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-(2-メトキシエチル)アセタミド (化合物 9 3) の合成

(工程 1)

実施例 8 8 の工程 1 に準じて、実施例 7 の工程 2 にて得られる 2-エチル-3, 5-ジヒドロキシフェニル酢酸メチル(2.1 g, 9.9 mmol)から、3-ヒ

ドロキシ-4-メチル安息香酸(1.9 g, 11 mmol)および三フッ化ホウ素ジエチルエーテル(40 mL)を用いて、2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(3-ヒドロキシ-4-メチルベンゾイル)フェニル酢酸メチル(2.1 g, 60%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.18-7.09 (m, 3H), 6.34 (s, 1H), 3.51 (s, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.57 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.05 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ); 345  $[\text{M}+\text{H}]^+$

## (工程 2)

実施例 10 の工程 1 に準じて、実施例 92 の工程 1 にて得られた 2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(3-ヒドロキシ-4-メチルベンゾイル)フェニル酢酸メチル(2.1 g, 6.2 mmol)から、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液(30 mL)およびテトラヒドロフラン(30 mL)を用いて、2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(3-ヒドロキシ-4-メチルベンゾイル)フェニル酢酸を得た。

実施例 10 の工程 2 に準じて、上記にて得られた 2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(3-ヒドロキシ-4-メチルベンゾイル)フェニル酢酸から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物(1.5 g, 9.8 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩(1.9 g, 9.9 mmol)、参考例 1 で得られる 2-(2-メトキシエチルアミノ)エタノール(1.2 g, 10 mmol)および N, N-ジメチルホルムアミド(13 mL)を用いて、化合物 93 (770 mg, 28%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.22-7.18 (m, 2H), 7.10 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 3.67 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 3.58 (t,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 3.47-3.36 (m, 5H), 3.35-3.28 (m, 4H), 3.19-3.13 (m, 3H), 2.55 (m, 2H), 2.21 (s, 1.5H), 2.20 (s, 1.5H), 1.08 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ); 432  $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 93 : 2-{2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイル]フェニル}-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-(3-ヒドロキシプロピル)アセタミド (化合物 94) の合成

実施例 10 の工程 2 に準じて、実施例 86 の工程 3 にて得られた 2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイル]フェニル酢酸(150 mg, 0.39 mmol)から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物(120 mg, 0.79 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩(150 mg, 0.79 mmol)、3-(2-ヒドロキシエチルアミノ)プロパノール(200 mg, 1.7 mmol)および N, N-ジ

メチルホルムアミド(4 mL)を用いて、化合物 9 4 (57 mg, 30%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.89-7.85 (m, 2H), 7.28-7.25 (m, 2H), 6.30 (s, 1H), 3.82 (s, 1H), 3.76 (s, 1H), 3.65 (t,  $J = 5.8$  Hz, 1H), 3.54 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 3.45-3.40 (m, 3H), 3.32-3.24 (m, 3H), 2.55 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.74 (m, 1H), 1.45 (m, 1H), 1.08 (m, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ); 486  $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 9 4 : 2 - [ 2 - エチル - 3 , 5 - ジヒドロキシ - 6 - ( 4 - メチルスルファニルベンゾイル ) フェニル ] - N - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - N - ( 2 - メトキシエチル ) アセタミド ( 化合物 9 5 ) の合成

#### (工程 1)

実施例 5 の工程 4 に準じて、実施例 5 の工程 3 にて得られる 3 , 5 - ジアリルオキシ - 2 - エチルフェニル酢酸メチル(1.0 g, 3.5 mmol)から、3 - メチルスルファニル安息香酸(1.2 g, 6.9 mmol)、無水トリフルオロ酢酸(0.98 mL, 6.9 mmol)およびトリフルオロ酢酸(10 mL)を用いて、3 , 5 - ジアリルオキシ - 2 - エチル - 6 - ( 3 - メチルスルファニルベンゾイル ) フェニル酢酸メチル(1.5 g, 98%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.75-7.70 (m, 2H), 7.22-7.18 (m, 2H), 6.43 (s, 1H), 6.05 (m, 1H), 5.64 (m, 1H), 5.45 (m, 1H), 5.30 (m, 1H), 5.06-4.97 (m, 2H), 4.56 (m, 2H), 4.35 (m, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.45 (s, 3H), 2.65 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.09 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ); 441  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### (工程 2)

実施例 1 0 の工程 1 に準じて、実施例 9 4 の工程 1 にて得られた 3 , 5 - ジアリルオキシ - 2 - エチル - 6 - ( 3 - メチルスルファニルベンゾイル ) フェニル酢酸メチル(200 mg, 0.46 mmol)から、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液(5 mL)およびテトラヒドロフラン(5 mL)を用いて、3 , 5 - ジアリルオキシ - 2 - エチル - 6 - ( 3 - メチルチオベンゾイル ) フェニル酢酸を得た。

実施例 1 0 の工程 2 に準じて、上記にて得られた 3 , 5 - ジアリルオキシ - 2 - エチル - 6 - ( 3 - メチルスルファニルベンゾイル ) フェニル酢酸から、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物(100 mg, 0.66 mmol)、1 - ( 3 - ジメチルアミノプロピル ) - 3 - エチルカルボジイミド・塩酸塩(130 mg, 0.68 mmol)、参考例 1 で得られる 2 - ( 2 - メトキシエチルアミノ ) エタノール(110 mg, 0.92 mmol)および N , N - ジメチルホルムアミド(5 mL)を用いて、2 - [ 3 , 5 - ジアリルオキシ - 2 - エチル - 6 - ( 4 - メチルスルファニルベンゾイル ) フェニル ] - N - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - N

ー (2-メトキシエチル) アセタミドを粗生成物として得た。

実施例 7 の工程 1 に準じて、上記にて得られた 2-[3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6-(4-メチルスルファニルベンゾイル) フェニル]-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-(2-メトキシエチル) アセタミドから、ギ酸アンモニウム(150 mg, 2.4 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン) パラジウム(II)ジクロリド(20 mg, 0.029 mmol)および 1, 4-ジオキサン(5 mL)を用いて、化合物 95 (130 mg, 3 工程で 62%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.74-7.69 (m, 2H), 7.26-7.21 (m, 2H), 6.31 (s, 1H), 3.74 (d,  $J = 5.0$  Hz, 2H), 3.61 (t,  $J = 5.8$  Hz, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.45-3.39 (m, 3H), 3.35-3.28 (m, 3.5H), 3.15-3.11 (m, 2.5H), 2.55 (m, 2H), 2.51 (s, 1.5H), 2.50 (s, 1.5H), 1.08 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ); 448  $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 95: 2-[2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メタンスルホニルベンゾイル) フェニル]-N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル) アセタミド (化合物 96) の合成

(工程 1)

実施例 94 の工程 1 にて得られた 3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6-(3-メチルスルファニルベンゾイル) フェニル酢酸メチル(550 mg, 1.3 mmol)をメタノール(12 mL)および水(6 mL)の混合溶媒に溶解し、氷冷下で攪拌しながら、得られた溶液にオキソン(登録商標; 1.9 g, 3.1 mmol)をゆっくり加えた。反応混合物を室温で 3 時間攪拌した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=1/1)にて精製し、3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6-(3-メタンスルホニルベンゾイル) フェニル酢酸メチル(550 mg, 93%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.93 (s, 4H), 6.43 (s, 1H), 6.05 (m, 1H), 5.54 (m, 1H), 5.45 (m, 1H), 5.29 (m, 1H), 5.01-4.90 (m, 2H), 4.58 (m, 2H), 4.28 (m, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.68 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.10 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ); 473  $[\text{M}+\text{H}]^+$

(工程 2)

実施例 10 の工程 1 に準じて、実施例 95 の工程 1 にて得られた 3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6-(3-メタンスルホニルベンゾイル) フェニル酢酸メチル(550 mg, 1.2 mmol)から、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶

液(6 mL)およびテトラヒドロフラン(6 mL)を用いて、3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6-(3-メタンスルホニルベンゾイル)フェニル酢酸(530 mg, 96%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 12.1 (brs, 1H), 8.01-7.98 (m, 2H), 7.87-7.84 (m, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.10 (m, 1H), 5.54-5.42 (m, 2H), 5.29 (m, 1H), 4.92 (m, 1H), 4.79 (m, 1H), 4.68 (m, 2H), 4.40 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.58 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.05 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ); 459  $[\text{M}+\text{H}]^+$

### (工程 3)

実施例 10 の工程 2 に準じて、実施例 95 の工程 2 にて得られた 3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6-(3-メタンスルホニルベンゾイル)フェニル酢酸(160 mg, 0.35 mmol)から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物(80 mg, 0.52 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩(100 mg, 0.52 mmol)、ジエタノールアミン(72 mg, 0.69 mmol)およびN, N-ジメチルホルムアミド(4 mL)を用いて、2-[3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6-(4-メタンスルホニルベンゾイル)フェニル]-N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アセタミドを得た。

実施例 7 の工程 1 に準じて、上記にて得られた 2-[3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6-(4-メタンスルホニルベンゾイル)フェニル]-N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アセタミドから、ギ酸アンモニウム(110 mg, 1.7 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(20 mg, 0.029 mmol)および1, 4-ジオキサン(5 mL)を用いて、化合物 96 (67 mg, 2 工程で 41%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.96 (m, 4H), 6.30 (s, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.68 (t,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 3.52 (t,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 3.37 (t,  $J = 4.8$  Hz, 2H), 3.33-3.30 (m, 2H), 3.14 (s, 3H), 2.57 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 1.08 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ); 466  $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 96 : 2-[2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メタンスルホニルベンゾイル)フェニル]-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-(2-メトキシエチル)アセタミド(化合物 97) の合成

### (工程 1)

実施例 10 の工程 2 に準じて、実施例 95 の工程 2 にて得られた 3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6-(3-メタンスルホニルベンゾイル)フェニル酢酸(160 mg, 0.35 mmol)から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール

ル・水和物(80 mg, 0.52 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩(100 mg, 0.52 mmol)、参考例1で得られる2-(2-メトキシエチルアミノ)エタノール(90 mg, 0.67 mmol)およびN,N-ジメチルホルムアミド(4 mL)を用いて、2-[3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6-(4-メタンシルホニルベンゾイル)フェニル]-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-(2-メトキシエチル)アセタミドを得た。

## (工程2)

実施例7の工程1に準じて、実施例96の工程1にて得られた2-[3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6-(4-メタンシルホニルベンゾイル)フェニル]-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-(2-メトキシエチル)アセタミドから、ギ酸アンモニウム(110 mg, 1.7 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(20 mg, 0.029 mmol)および1, 4-ジオキサン(5 mL)を用いて、化合物97(86 mg, 2工程で52%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.91 (m, 4H), 6.30 (s, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.67 (t,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.52-3.51 (m, 2H), 3.38-3.30 (m, 4.5H), 3.18 (t,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 3.14 (s, 4.5H), 2.55 (m, 2H), 1.08 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ): 480  $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例97: 2-{2-[2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル]アセチル}-1-[2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル]エタノン(化合物98)の合成

実施例74の工程2に準じて、実施例10の工程1にて得られる2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸(0.11 g, 0.33 mmol)から、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩(0.15 g, 0.76 mol)、(R)-(-)-2-ピロリジンメタノール(0.13 mL, 1.3 mmol)およびN,N-ジメチルホルムアミド(1.0 mL)を用いて、化合物98(14 mg, 7.4%)を得た。このとき結晶化は酢酸エチルを用いて行った。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.76 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.92 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.32 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.79-3.69 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.41-3.17 (m, 3H), 2.60 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 1.90-1.67 (m, 4H), 1.08 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ): 414  $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例98: 2-[2-(3, 4-ジメトキシベンゾイル)-6-エチル-3, 5-ジヒドロキシフェニル]-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-(3

ーヒドロキシプロピル) アセタミド (化合物 99) の合成

実施例 74 の工程 2 に準じて、実施例 40 の工程 1 にて得られる 2- (3, 4-ジメトキシベンゾイル) -6-エチル-3, 5-ジヒドロキシフェニル酢酸(0.059 g, 0.16 mmol)から、1- (3-ジメチルアミノプロピル) -3-エチルカルボジイミド・塩酸塩(0.064 g, 0.33 mol)、3- (2-ヒドロキシエチルアミノ) プロパノール(0.040 g, 0.34 mmol)およびN, N-ジメチルホルムアミド(0.50 mL)を用いて、化合物 99 (0.013 g, 17%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.46-7.39 (m, 2H), 6.95-6.91 (m, 1H), 6.32 および 6.31 (s, 計 1H), 3.88 および 3.87 (s, 計 3H), 3.84 (s, 3H), 3.71 および 3.64 (s, 計 2H), 3.61-3.22 (m, 8H), 2.54 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 1.66 (m, 1H), 1.45 (m, 1H), 1.11-1.04 (m, 3H)

ESI-MS ( $m/z$ ): 462  $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 99 : 2- [2- (3, 4-ジメトキシベンゾイル) -6-エチル-3, 5-ジヒドロキシフェニル] -N- (フラン-2-イルメチル) -N- (2-ヒドロキシエチル) アセタミド (化合物 100) の合成

実施例 74 の工程 2 に準じて、実施例 40 の工程 1 にて得られる 2- (3, 4-ジメトキシベンゾイル) -6-エチル-3, 5-ジヒドロキシフェニル酢酸(0.073 g, 0.20 mmol)から、1- (3-ジメチルアミノプロピル) -3-エチルカルボジイミド・塩酸塩(0.058 g, 0.30 mmol)、参考例 11 で得られる 2- (フルフリルアミノ) エタノール(0.060 g, 0.43 mmol)およびN, N-ジメチルホルムアミド(0.50 mL)を用いて、化合物 100 (17 mg, 17%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.36-7.30 (m, 2.5H), 7.18 (m, 0.5H), 6.85-6.81 (m, 1H), 6.25-6.23 (m, 1.5H), 6.11-6.09 (m, 1H), 5.81 (m, 0.5H), 4.43 および 4.31 (s, 計 2H), 3.79 および 3.78 (s, 計 3H), 3.75 および 3.74 (s, 計 3H), 3.64 および 3.61 (s, 計 2H), 3.48-3.20 (m, 4H), 2.48-2.35 (m, 2H), 1.03-0.93 (m, 3H)

ESI-MS ( $m/z$ ): 484  $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 100 : 2- [2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6- (4-メトキシベンゾイル) フェニル] -N- (2-ヒドロキシエチル) -N- (3-ヒドロキシプロピル) アセタミド (化合物 101) の合成

実施例 74 の工程 1 に準じて、実施例 10 の工程 1 にて得られる 2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6- (4-メトキシベンゾイル) フェニル酢酸 (0.13 g, 0.40 mmol)から、1- (3-ジメチルアミノプロピル) -3-エチルカルボジイミド・塩酸塩(0.12 g, 0.63 mol)、3- (2-ヒドロキシエチルアミノ) プロパノール(0.12 g, 1.0 mmol)およびN, N-ジメチルホルムア

ミド(1.0 mL)を用いて、化合物 101 (0.055 g, 33%)を得た。このとき結晶化は酢酸エチルを用いて行った。

融点 207-210°C

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 270 MHz) δ (ppm): 7.79-7.76 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 6.92-6.89 (m, 2H), 6.31 (s, 1H), 3.83 および 3.84 (s, 計 3H), 3.71 および 3.65 (s, 計 2H), 3.62-3.21 (m, 8H), 2.54 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.67 (m, 1H), 1.43 (m, 1H), 1.10-1.04 (m, 3H)

APCI-MS (m/z); 432 [M+H]<sup>+</sup>

実施例 101: 2- {2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6- [3- (2-ヒドロキシエトキシ) -4-メトキシベンゾイル] フェニル} -N- (2-ヒドロキシエチル) -N- (2-メトキシエチル) アセタミド (化合物 102) の合成

(工程 1)

実施例 82 の工程 1 にて得られた 3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6- (3-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾイル) フェニル酢酸メチル (330mg, 0.75 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) に溶解し、室温で攪拌しながら、得られた溶液に炭酸カリウム (550 mg, 4.0 mmol)、ヨウ化ナトリウム (100 mg, 0.67 mmol) および 2- (2-ブロモエトキシ) テトラヒドロ-2H-ピラン (0.6 mL, 4.0 mmol) を加えた。反応混合物を 80°C で 3 時間攪拌した後、室温まで冷却し、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン=1/4~1/1) にて精製し、3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6- [4-メトキシ-3- (2-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシエトキシ) ベンゾイル] フェニル酢酸メチルを得た。

実施例 59 の工程 2 に準じて、上記にて得られた 3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6- [4-メトキシ-3- (2-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシエトキシ) ベンゾイル] フェニル酢酸メチルから、4 mol/L 塩化水素の 1, 4-ジオキサン溶液 (5.0 mL) およびメタノール (5.0 mL) を用いて、3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6- [3- (2-ヒドロキシエトキシ) -4-メトキシベンゾイル] フェニル酢酸メチル (110 mg, 29%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm): 7.54 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.05 (m, 1H), 5.70 (m, 1H), 5.45 (m, 1H), 5.30 (m, 1H), 5.07-5.00 (m, 2H), 4.58 (m, 2H), 4.38 (m, 2H), 4.16 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 3.96 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.63 (s, 2H), 3.46 (s, 3H), 2.65 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.09 (t, J = 7.5 Hz, 3H)



APCI-MS (m/z); 485 [M+H]<sup>+</sup>

(工程 2)

実施例 10 の工程 1 に準じて、実施例 101 の工程 1 にて得られた 3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6-[3-(2-ヒドロキシエトキシ)-4-メトキシベンゾイル]フェニル酢酸メチル(100 mg, 0.21 mmol)から、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液(5 mL)およびテトラヒドロフラン(5 mL)を用いて、3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6-[3-(2-ヒドロキシエトキシ)-4-メトキシベンゾイル]フェニル酢酸を得た。

実施例 10 の工程 2 に準じて、上記にて得られた 3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6-[3-(2-ヒドロキシエトキシ)-4-メトキシベンゾイル]フェニル酢酸から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物(50 mg, 0.32 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩(60 mg, 0.31 mmol)、参考例 1 で得られる 2-(2-メトキシエチルアミノ)エタノール(50 mg, 0.42 mmol)および N, N-ジメチルホルムアミド(5 mL)を用いて、2-{3, 5-ジアリル-2-エチル-6-[3-(2-ヒドロキシエトキシ)-4-メトキシベンゾイル]フェニル}-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-(2-メトキシエチル)アセタミドを得た。

実施例 7 の工程 1 に準じて、上記にて得られた 2-{3, 5-ジアリル-2-エチル-6-[3-(2-ヒドロキシエトキシ)-4-メトキシベンゾイル]フェニル}-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-(2-メトキシエチル)アセタミドから、ギ酸アンモニウム(100 mg, 1.6 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(15 mg, 0.021 mmol)および 1, 4-ジオキササン(5 mL)を用いて、化合物 102 (40 mg, 3 工程で 38%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz) δ (ppm): 7.46-7.42 (m, 2H), 6.97 (m, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.06 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.86 (m, 2H), 3.69 (d, J = 3.7 Hz, 2H), 3.58 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.49 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 3.43-3.39 (m, 3H), 3.35-3.28 (m, 3.5H), 3.15-3.11 (m, 2.5H), 2.53 (m, 2H), 1.06 (t, J = 7.3 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 492 [M+H]<sup>+</sup>

実施例 102 : 2-{2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-[4-メトキシ-3-(2-メトキシエトキシ)ベンゾイル]フェニル}-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-(2-メトキシエチル)アセタミド (化合物 103) の合成

(工程 1)

実施例 101 の工程 1 に準じて、実施例 82 の工程 1 にて得られた 3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6-(3-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸メチル(0.5 g, 1.1 mmol)から、2-ブロモエチルメチルエーテル(1.0 mL, 11 mmol)、炭酸カリウム(1.6 g, 11 mmol)、ヨウ化ナトリウム(0.1 g, 0.70 mmol)およびN, N-ジメチルホルムアミド(15 mL)を用いて、3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6-[4-メトキシ-3-(2-メトキシエトキシ)ベンゾイル]フェニル酢酸メチル(0.24 g, 41%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{Cl}$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.53 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.33 (dd,  $J = 8.4, 2.0$  Hz, 1H), 6.80 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.05 (m, 1H), 5.70 (m, 1H), 5.45 (m, 1H), 5.30 (m, 1H), 5.07-5.00 (m, 2H), 4.58 (m, 2H), 4.38 (m, 2H), 4.20 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.80 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 2.65 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.09 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ); 499  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### (工程 2)

実施例 10 の工程 1 に準じて、実施例 102 の工程 1 にて得られた 3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6-[4-メトキシ-3-(2-メトキシエトキシ)ベンゾイル]フェニル酢酸メチル(230 mg, 0.46 mmol)から、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液(5 mL)およびテトラヒドロフラン(5 mL)を用いて、3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6-[4-メトキシ-3-(2-メトキシエトキシ)ベンゾイル]フェニル酢酸を得た。

実施例 10 の工程 2 に準じて、上記にて得られた 3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6-[4-メトキシ-3-(2-メトキシエトキシ)ベンゾイル]フェニル酢酸から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物(110 mg, 0.69 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩(130 mg, 0.69 mmol)、参考例 1 で得られる 2-(2-メトキシエチルアミノ)エタノール(110 mg, 0.92 mmol)およびN, N-ジメチルホルムアミド(4 mL)を用いて、2-{3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6-[4-メトキシ-3-(2-メトキシエトキシ)ベンゾイル]フェニル}-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-(2-メトキシエチル)アセタミドを得た。

実施例 7 の工程 1 に準じて、上記にて得られた 2-{3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6-[4-メトキシ-3-(2-メトキシエトキシ)ベンゾイル]フェニル}-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-(2-メトキシエチル)アセタミドから、ギ酸アンモニウム(150 mg, 2.4 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(20 mg, 0.029 mmol)および1, 4-ジオキササン(5 mL)を用いて、化合物 103 (46 mg, 3 工程で 20%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.46-7.42 (m, 2H), 6.95 (m, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.13 (m, 2H), 3.88 (s, 1.5H), 3.87 (s, 1.5H), 3.74 (m, 2H), 3.69 (d,  $J = 3.7$  Hz, 2H), 3.58 (t,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 3.49 (t,  $J = 4.7$  Hz, 1H), 3.43-3.39 (m, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.35-3.28 (m, 3.5H), 3.15-3.11 (m, 2.5H), 2.53 (m, 2H), 1.06 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ): 506  $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 103: 2- {2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-[4-メトキシ-3-(2-モルホリノエトキシ)ベンゾイル]フェニル}-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-(2-メトキシエチル)アセタミド (化合物 104) の合成

#### (工程 1)

実施例 101 の工程 1 に準じて、実施例 82 の工程 1 にて得られる 3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6-(3-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸メチル(0.53 g, 1.2 mmol)から、N-(2-クロロエチル)モルホリン(1.7 g, 11 mmol)、炭酸カリウム(2.5 g, 18 mmol)、ヨウ化ナトリウム(0.2 g, 1.3 mmol)およびN, N-ジメチルホルムアミド(15 mL)を用いて、3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6-[4-メトキシ-3-(2-モルホリノエトキシ)ベンゾイル]フェニル酢酸メチル(0.36 g, 53%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.54 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.33 (dd,  $J = 8.5, 2.0$  Hz, 1H), 6.80 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.05 (m, 1H), 5.70 (m, 1H), 5.48 (m, 1H), 5.30 (m, 1H), 5.07-5.01 (m, 2H), 4.58 (m, 2H), 4.38 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.74-3.71 (m, 6H), 3.62 (s, 2H), 3.46 (s, 3H), 2.84 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 2.65-2.56 (m, 6H), 1.09 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ): 554  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### (工程 2)

実施例 10 の工程 1 に準じて、実施例 103 の工程 1 にて得られた 3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6-[4-メトキシ-3-(2-モルホリノエトキシ)ベンゾイル]フェニル酢酸メチル(350 mg, 0.63 mmol)から、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液(5 mL)およびテトラヒドロフラン(5 mL)を用いて 3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6-[4-メトキシ-3-(2-モルホリノエトキシ)ベンゾイル]フェニル酢酸を得た。

実施例 10 の工程 2 に準じて、上記にて得られた 3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6-[4-メトキシ-3-(2-モルホリノエトキシ)ベンゾイル]フェニル酢酸から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物(160 mg, 1.1 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボ

ジイミド・塩酸塩(200 mg, 1.1 mmol)、参考例 1 で得られる 2- (2-メトキシエチルアミノ) エタノール(150 mg, 1.3 mmol)および N, N-ジメチルホルムアミド(10 mL)を用いて、2- {3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6- [4-メトキシ-3- (2-モルホリノエトキシ) ベンゾイル] フェニル} -N- (2-ヒドロキシエチル) -N- (2-メトキシエチル) アセタミドを得た。

実施例 7 の工程 1 に準じて、上記にて得られた 2- {3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6- [4-メトキシ-3- (2-モルホリノエトキシ) ベンゾイル] フェニル} -N- (2-ヒドロキシエチル) -N- (2-メトキシエチル) アセタミドから、ギ酸アンモニウム(200 mg, 3.1 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(50 mg, 0.071 mmol)および 1, 4-ジオキサン(5 mL)を用いて、化合物 104 (45 mg, 3 工程で 13%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz) δ (ppm): 7.50 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.21 (m, 2H), 3.89 (s, 1.5H), 3.87 (s, 1.5H), 3.74-3.71 (m, 6H), 3.58 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.49 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 3.43-3.39 (m, 3H), 3.35-3.28 (m, 3.5H), 3.15-3.11 (m, 2.5H), 2.91 (m, 2H), 2.73-2.71 (m, 4H), 2.53 (m, 2H), 1.08 (t, J = 7.1 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 561 [M+H]<sup>+</sup>

実施例 104: 2- [2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6- (4-ヒドロキシ-3-メトキシベンゾイル) フェニル] -N- (2-ヒドロキシエチル) -N- (2-メトキシエチル) アセタミド (化合物 105) の合成

(工程 1)

実施例 5 の工程 4 に準じて、実施例 5 の工程 3 にて得られる 3, 5-ジアリルオキシ-2-エチルフェニル酢酸メチル(2.0 g, 6.7 mmol)から、4-ヒドロキシ-3-メトキシ安息香酸(2.3 g, 14 mmol)、無水トリフルオロ酢酸(2.8 mL, 20 mmol)およびトリフルオロ酢酸(20 mL)、さらに 7 mol/L アンモニアのメタノール溶液(20 mL)およびメタノール(50 mL)を用いて、3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6- (4-ヒドロキシ-3-メトキシベンゾイル) フェニル酢酸メチル(2.1 g, 71%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm): 7.57 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.08 (m, 1H), 5.70 (m, 1H), 5.45 (m, 1H), 5.31 (m, 1H), 5.10-5.02 (m, 2H), 4.58 (m, 2H), 4.38 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 3.46 (s, 3H), 2.65 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.11 (t, J = 7.5 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 441 [M+H]<sup>+</sup>

## (工程 2)

実施例 10 の工程 1 に準じて、実施例 104 の工程 1 にて得られた 3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6-(4-ヒドロキシ-3-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸メチル(0.67 g, 1.5 mmol)から、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液(10 mL)およびテトラヒドロフラン(10 mL)を用いて、3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6-(4-ヒドロキシ-3-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸(0.59 g, 92%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.58 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.26 (dd,  $J = 8.4, 2.0$  Hz, 1H), 6.86 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.08 (m, 1H), 5.68 (m, 1H), 5.45 (m, 1H), 5.31 (m, 1H), 5.07-4.98 (m, 2H), 4.58 (m, 2H), 4.38 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.58 (s, 2H), 2.75 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.11 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ); 427  $[\text{M}+\text{H}]^+$

## (工程 3)

実施例 10 の工程 2 に準じて、実施例 104 の工程 2 にて得られた 3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6-(4-ヒドロキシ-3-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸(450 mg, 1.0 mmol)から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物(240 mg, 1.6 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩(300 mg, 1.6 mmol)、参考例 1 で得られる 2-(2-メトキシエチルアミノ)エタノール(240 mg, 2.0 mmol)および N, N-ジメチルホルムアミド(10 mL)を用いて、2-[3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6-(4-ヒドロキシ-3-メトキシベンゾイル)フェニル]-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-(2-メトキシエチル)アセタミドを得た。

実施例 7 の工程 1 に準じて、上記にて得られた 2-[3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6-(4-ヒドロキシ-3-メトキシベンゾイル)フェニル]-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-(2-メトキシエチル)アセタミドから、ギ酸アンモニウム(300 mg, 4.8 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(50 mg, 0.071 mmol)および 1, 4-ジオキサン(10 mL)を用いて、化合物 105 (93 mg, 20%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.46 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 6.80 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 3.88 (s, 1.5H), 3.87 (s, 1.5H), 3.69 (d,  $J = 4.2$  Hz, 2H), 3.59 (t,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 3.50 (t,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 3.46-3.40 (m, 3H), 3.35-3.28 (m, 2.5H), 3.17 (s, 1.5H), 3.15 (t,  $J = 5.7$  Hz, 2H), 2.55 (m, 2H), 1.09 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ); 448  $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 105 : 2-[2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-ヒドロキシ-3-メトキシベンゾイル)フェニル]-N, N-ビス(2-メトキシエチル)アセタミド(化合物 106)の合成

実施例 10 の工程 2 に準じて、実施例 104 の工程 2 にて得られる 3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6-(4-ヒドロキシ-3-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸(450 mg, 1.0 mmol)から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物(240 mg, 1.6 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩(300 mg, 1.6 mmol)、ビス(2-メトキシエチル)アミン(270 mg, 2.0 mmol)および N, N-ジメチルホルムアミド(10 mL)を用いて、2-[3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6-(4-ヒドロキシ-3-メトキシベンゾイル)フェニル]-N, N-ビス(2-メトキシエチル)アセタミドを得た。

実施例 7 の工程 1 に準じて、上記にて得られた 2-[3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6-(4-ヒドロキシ-3-メトキシベンゾイル)フェニル]-N, N-ビス(2-メトキシエチル)アセタミドから、ギ酸アンモニウム(300 mg, 4.8 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(50 mg, 0.071 mmol)および 1, 4-ジオキサン(10 mL)を用いて、化合物 106 (65 mg, 15%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.46 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.35 (dd,  $J = 8.3, 2.0$  Hz, 1H), 6.78 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.69 (s, 2H), 3.47 (t,  $J = 4.6$  Hz, 2H), 3.41 (t,  $J = 4.6$  Hz, 2H), 3.34-3.30 (m, 5H), 3.17 (s, 3H), 3.14 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 2.52 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.08 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ); 462  $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 106 : 2-[2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メタンシルホニルベンゾイル)フェニル]-N, N-ビス(2-メトキシエチル)アセタミド(化合物 107)の合成

(工程 1)

実施例 96 の工程 1 にて得られた 2-[3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6-(4-メタンシルホニルベンゾイル)フェニル]-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-(2-メトキシエチル)アセタミド(450 mg, 0.76 mmol)を N, N-ジメチルホルムアミド(10 mL)に溶解し、アルゴン雰囲気下、氷冷下で攪拌しながら、得られた溶液に 60% 水素化ナトリウム鉱油分散物(50 mg, 1.3 mmol)を加えた。反応混合物を室温で 30 分間攪拌した後、ヨウ化メチル(0.05 mL, 0.8 mmol)を滴下し、さらに 12 時間攪拌した。反応液を氷冷した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止させ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫

酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=2/1)にて精製し、2-[3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6-(4-メタンスルホニルベンゾイル)フェニル]-N, N-ビス(2-メトキシエチル)アセタミド(95 mg, 21%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 8.02-7.92(m, 4H), 6.37 (s, 1H), 6.06 (m, 1H), 5.55-5.40 (m, 2H), 5.30 (m, 1H), 4.96 (m, 1H), 4.86 (m, 1H), 4.57 (m, 2H), 4.25 (m, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.57-3.47 (m, 4H), 3.35-3.33 (m, 4H), 3.23 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 2.63 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 1.10 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ): 466  $[\text{M}+\text{H}]^+$

## (工程 2)

実施例 7 の工程 1 に準じて、実施例 106 の工程 1 にて得られた 2-[3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6-(4-メタンスルホニルベンゾイル)フェニル]-N, N-ビス(2-メトキシエチル)アセタミド(95 mg, 0.17 mmol)から、ギ酸アンモニウム(200 mg, 3.2 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(20 mg, 0.029 mmol)および 1, 4-ジオキサン(3 mL)を用いて、化合物 107 (23 mg, 27%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.97 (s, 4H), 6.29 (s, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.56-3.50 (m, 4H), 3.34-3.30 (m, 5H), 3.18 (t,  $J = 5.3$  Hz, 2H), 3.16 (s, 6H), 2.55 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.07 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ): 494  $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 107: 2-{2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)-3-メトキシベンゾイル]フェニル}-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-(2-メトキシエチル)アセタミド(化合物 108) の合成

## (工程 1)

実施例 101 の工程 1 に準じて、実施例 104 の工程 1 にて得られる 3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6-(4-ヒドロキシ-3-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸メチル(230 mg, 0.52 mmol)から、2-(2-ブロモエトキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン(0.25 mL, 1.7 mmol)、炭酸カリウム(200 mg, 1.5 mmol)、ヨウ化ナトリウム(50 mg, 0.33 mmol)および N, N-ジメチルホルムアミド(5 mL)を用いて、3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6-[3-メトキシ-4-(2-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシエトキシ)ベンゾイル]フェニル酢酸メチルを得た。

実施例 59 の工程 2 に準じて、上記にて得られた 3, 5-ジアリルオキシ

ー2-エチル-6-[3-メトキシ-4-(2-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシエトキシ)ベンゾイル]フェニル酢酸メチルから、4 mol/L 塩化水素の1, 4-ジオキサン溶液(3 mL)およびメタノール(3 mL)を用いて、3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)-3-メトキシベンゾイル]フェニル酢酸メチル(220 mg, 2 工程で87%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.55 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.28 (dd,  $J = 8.5, 2.0$  Hz, 1H), 6.83 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.08 (m, 1H), 5.70 (m, 1H), 5.45 (m, 1H), 5.30 (m, 1H), 5.07-5.00 (m, 2H), 4.58 (m, 2H), 4.38 (m, 2H), 4.15 (m, 2H), 3.99 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.63 (s, 2H), 3.46 (s, 3H), 2.65 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.09 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ); 485  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### (工程2)

実施例10の工程1に準じて、実施例107の工程1にて得られた3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)-3-メトキシベンゾイル]フェニル酢酸メチル(310 mg, 0.52 mmol)から、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液(5 mL)およびテトラヒドロフラン(5 mL)を用いて3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)-3-メトキシベンゾイル]フェニル酢酸を得た。

実施例10の工程2に準じて、上記にて得られた3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)-3-メトキシベンゾイル]フェニル酢酸から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物(130 mg, 0.85 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩(150 mg, 0.79 mmol)、参考例1で得られる2-(2-メトキシエチルアミノ)エタノール(130 mg, 1.1 mmol)およびN, N-ジメチルホルムアミド(5 mL)を用いて、2-{3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)-3-メトキシベンゾイル]フェニル}-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-(2-メトキシエチル)アセタミドを得た。

実施例7の工程1に準じて、上記にて得られた2-{3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)-3-メトキシベンゾイル]フェニル}-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-(2-メトキシエチル)アセタミドから、ギ酸アンモニウム(150 mg, 2.4 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(20 mg, 0.029 mmol)および1, 4-ジオキサン(5 mL)を用いて、化合物108(62 mg, 3 工程で25%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.49 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.43 (m,



<sup>1</sup>H), 6.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.13 (m, 2H), 3.89 (m, 2H), 3.88 (s, 1.5H), 3.87 (s, 1.5H), 3.70 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 3.60 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.50 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 3.45-3.37 (m, 3H), 3.35-3.28 (m, 3.5H), 3.18-3.13 (m, 2.5H), 2.55 (m, 2H), 1.08 (t, J = 7.3 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 492 [M+H]<sup>+</sup>

実施例 108 : 2- { 2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6- [3-メトキシ-4- (2-メトキシエトキシ) ベンゾイル] フェニル } -N- (2-ヒドロキシエチル) -N- (2-メトキシエチル) アセタミド (化合物 109) の合成

(工程 1)

実施例 101 の工程 1 に準じて、実施例 104 の工程 1 にて得られる 3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6- (4-ヒドロキシ-3-メトキシベンゾイル) フェニル酢酸メチル(0.23 g, 0.52 mmol)から、2-プロモエチルメチルエーテル(0.15 mL, 1.6 mmol)、炭酸カリウム(200 mg, 1.5 mmol)、ヨウ化ナトリウム(50 mg, 0.33 mmol)および N, N-ジメチルホルムアミド(5 mL)を用いて、3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6- [3-メトキシ-4- (2-メトキシエトキシ) ベンゾイル] フェニル酢酸メチル(230 mg, 42%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm): 7.53 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.07 (m, 1H), 5.69 (m, 1H), 5.45 (m, 1H), 5.30 (m, 1H), 5.07-5.01 (m, 2H), 4.58 (m, 2H), 4.38 (m, 2H), 4.20 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.80 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 2.65 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.09 (t, J = 7.5 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 499 [M+H]<sup>+</sup>

(工程 2)

実施例 10 の工程 1 に準じて、実施例 108 の工程 1 にて得られた 3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6- [3-メトキシ-4- (2-メトキシエトキシ) ベンゾイル] フェニル酢酸メチル(230 mg, 0.45 mmol)から、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液(5 mL)およびテトラヒドロフラン(5 mL)を用いて 3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6- [3-メトキシ-4- (2-メトキシエトキシ) ベンゾイル] フェニル酢酸を得た。

実施例 10 の工程 2 に準じて、上記にて得られた 3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6- [3-メトキシ-4- (2-メトキシエトキシ) ベンゾイル] フェニル酢酸から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物(130 mg, 0.85 mmol)、1- (3-ジメチルアミノプロピル) -3-エチルカルボ

ジイミド・塩酸塩(150 mg, 0.79 mmol)、参考例 1 で得られる 2- (2-メトキシエチルアミノ) エタノール(130 mg, 1.1 mmol)および N, N-ジメチルホルムアミド(5 mL)を用いて、2- { 3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6- [3-メトキシ-4- (2-メトキシエトキシ) ベンゾイル] フェニル} -N- (2-ヒドロキシエチル) -N- (2-メトキシエチル) アセタミドを得た。

実施例 7 の工程 1 に準じて、上記にて得られた 2- { 3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6- [3-メトキシ-4- (2-メトキシエトキシ) ベンゾイル] フェニル} -N- (2-ヒドロキシエチル) -N- (2-メトキシエチル) アセタミドから、ギ酸アンモニウム(150 mg, 2.4 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン) パラジウム(II)ジクロリド(20 mg, 0.029 mmol)および 1, 4-ジオキサン(5 mL)を用いて、化合物 109 (96 mg, 3 工程で 43%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.42 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.35 (m, 1H), 6.90 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.13 (m, 2H), 3.80 (s, 1.5H), 3.79 (s, 1.5H), 3.71 (m, 2H), 3.65 (d,  $J = 4.2$  Hz, 2H), 3.56 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.38-3.34 (m, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.27-3.21 (m, 3.5H), 3.18-3.13 (m, 2.5H), 2.55 (m, 2H), 1.03 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ): 506  $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 109: 2- { 2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6- [3-メトキシ-4- (2-モルホリルエトキシ) ベンゾイル] フェニル} -N- (2-ヒドロキシエチル) -N- (2-メトキシエチル) アセタミド (化合物 110) の合成

(工程 1)

実施例 101 の工程 1 に準じて、実施例 104 の工程 1 にて得られる 3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6- (4-ヒドロキシ-3-メトキシベンゾイル) フェニル酢酸メチル(250 mg, 0.57 mmol)から、N- (2-クロロエチル) モルホリン・塩酸塩(160 mg, 0.86 mmol)、炭酸カリウム(250 mg, 1.8 mmol)、ヨウ化ナトリウム(50 mg, 0.33 mmol)および N, N-ジメチルホルムアミド(5 mL)を用いて、3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6- { 3-メトキシ-4- (2-モルホリノエトキシ) ベンゾイル} フェニル酢酸メチル(300 mg, 97%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.54 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.30 (dd,  $J = 8.5, 2.0$  Hz, 1H), 6.80 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.05 (m, 1H), 5.70 (m, 1H), 5.48 (m, 1H), 5.30 (m, 1H), 5.07-5.01 (m, 2H), 4.58 (m, 2H), 4.38 (m, 2H), 4.21 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.74-3.71 (m, 5H), 3.46 (s, 3H), 2.86 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 2.65-2.56 (m, 6H), 1.09 (t,  $J = 7.5$

Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 554 [M+H]<sup>+</sup>

(工程 2)

実施例 10 の工程 1 に準じて、実施例 109 の工程 1 にて得られた 3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6-{3-メトキシ-4-(2-モルホリルエトキシ)ベンゾイル}フェニル酢酸メチル(300 mg, 0.54 mmol)から、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液(5 mL)およびテトラヒドロフラン(5 mL)を用いて、3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6-{3-メトキシ-4-(2-モルホリノエトキシ)ベンゾイル}フェニル酢酸を得た。

実施例 10 の工程 2 に準じて、上記にて得られた 3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6-{3-メトキシ-4-(2-モルホリノエトキシ)ベンゾイル}フェニル酢酸から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物(130 mg, 0.85 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩(150 mg, 0.79 mmol)、参考例 1 で得られる 2-(2-メトキシエチルアミノ)エタノール(130 mg, 1.1 mmol)および N, N-ジメチルホルムアミド(5 mL)を用いて、2-{3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6-[3-メトキシ-4-(2-モルホリノエトキシ)ベンゾイル]フェニル}-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-(2-メトキシエチル)アセタミドを得た。

実施例 7 の工程 1 に準じて、上記にて得られた 3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6-[3-メトキシ-4-(2-モルホリノエトキシ)ベンゾイル]フェニル}-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-(2-メトキシエチル)アセタミドから、ギ酸アンモニウム(150 mg, 2.4 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(20 mg, 0.029 mmol)および 1, 4-ジオキサソ(5 mL)を用いて、化合物 110 (160 mg, 3 工程で 52%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz) δ (ppm): 7.42 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.35 (ddd, J = 8.4, 2.2, 1.5 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.16 (m, 2H), 3.79 (s, 1.5H), 3.78 (s, 1.5H), 3.66-3.63 (m, 6H), 3.57 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.43 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 3.39-3.33 (m, 3H), 3.35-3.28 (m, 3.5H), 3.12-3.09 (m, 2.5H), 2.79 (m, 2H), 2.58-2.56 (m, 4H), 2.49 (m, 2H), 1.03 (t, J = 7.4 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 561 [M+H]<sup>+</sup>

実施例 110 : 2-[2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル]-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-(2-モルホリノエチル)アセタミド (化合物 111) の合成

## (工程 1)

実施例 10 の工程 1 に準じて、実施例 6 の工程 1 にて得られる 3, 5-ジアリルオキシ-2-エチルー(4-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸メチル(2.8 g, 6.6 mmol)から、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液(10 mL)およびアセトニトリル(10 mL)を用いて、3, 5-ジアリルオキシ-2-エチルー6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸(2.2 g, 80%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.83 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 6.91 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 6.43 (s, 1H), 6.07 (m, 1H), 5.63 (m, 1H), 5.45 (m, 1H), 5.33 (m, 1H), 5.05-4.91 (m, 2H), 4.61-4.58 (m, 2H), 4.37-4.34 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.55 (s, 2H), 2.84 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 1.11 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ): 411  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## (工程 2)

実施例 110 の工程 1 にて得られた 3, 5-ジアリルオキシ-2-エチルー6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸(0.22 g, 0.53 mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド(2.0 mL)に溶解し、得られた溶液に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物(70 mg, 0.46 mmol)、N-メチルモルホリン(0.20 mL, 1.8 mmol)、参考例 4 で得られる2-(2-モルホリノエチルアミノ)エタノール(0.18 mL, 1.1 mmol)および1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩(0.12 g, 0.63 mol)を加えて室温で15時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣を酢酸エチルに溶解し、飽和食塩水を加えて分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[アミノタイプ化学結合型シリカゲル Chromatorex (登録商標) NH、富士シリシア製、酢酸エチル~メタノール/酢酸エチル=1/19]にて精製し、3, 5-ジアリルオキシ-2-エチルー6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-(2-モルホリノエチル)アセタミドを定量的に得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.75 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 6.96-6.90 (m, 2H), 6.60 および 6.59 (s, 計 1H), 6.11 (m, 1H), 5.68 (m, 1H), 5.46 (m, 1H), 5.28 (m, 1H), 5.03-4.95 (m, 2H), 4.63-4.61 (m, 2H), 4.42-4.38 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.77 および 3.70 (s, 計 2H), 3.65-3.57 (m, 5H), 3.48-3.25 (m, 6H), 2.63 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.44-2.39 (m, 2H), 2.32-2.28 (m, 2H), 2.11 (t,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 1.14-1.06 (m, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ): 567  $[\text{M}+\text{H}]^+$

## (工程 3)

実施例 110 の工程 2 にて得られる 2-[3, 5-ジアリルオキシ-2-

エチルー 6 - (4 - メトキシベンゾイル) フェニル] - N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - (2 - モルホリノエチル) アセタミド(0.31 g, 0.55 mmol) を 1, 4 - ジオキサン(1.5 mL)に溶解し、ギ酸アンモニウム(0.14 g, 2.2 mmol)およびビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(0.012 g, 0.017 mmol)を加えてアルゴン雰囲気下、100℃で 1.5 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下で濃縮した。得られた残渣を C18 シリカゲルカラムクロマトグラフィー(水～水/アセトニトリル=1/1)にて精製し、化合物 1 1 1 (0.14 g, 51%)を得た。

融点 235-237℃

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 270 MHz) δ (ppm): 7.78 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.95-6.89 (m, 2H), 6.32 および 6.31 (s, 計 1H), 3.84 (s, 3H), 3.71-3.55 (m, 7H), 3.47-3.38 (m, 3H), 3.31-3.25 (m, 3H), 2.55 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.44-2.41 (m, 2H), 2.32-2.29 (m, 2H), 2.11 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 1.11-1.04 (m, 3H)

APCI-MS (m/z); 487 [M+H]<sup>+</sup>

元素分析 (C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub> · 0.2H<sub>2</sub>O) として

実測値 (%) C:63.84, H:7.07, N:5.63

計算値 (%) C:63.71, H:7.07, N:5.72

実施例 1 1 1 : 2 - [2 - (3, 4 - ジメトキシベンゾイル) - 6 - エチルー 3, 5 - ジヒドロキシフェニル] - N - (2 - ジメチルアミノエチル) - N - (2 - メトキシエチル) アセタミド (化合物 1 1 2) の合成

(工程 1)

実施例 1 0 の工程 1 に準じて、実施例 2 8 の工程 1 にて得られる 3, 5 - ジアリルオキシ - 2 - (3, 4 - ジメトキシベンゾイル) - 6 - エチルフェニル酢酸メチル(3.1 g, 6.8 mmol)から、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液(10 mL)およびアセトニトリル(10 mL)を用いて、3, 5 - ジアリルオキシ - 2 - (3, 4 - ジメトキシベンゾイル) - 6 - エチルフェニル酢酸(2.7 g, 89%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm): 7.55 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.07 (m, 1H), 5.64 (m, 1H), 5.45 (m, 1H), 5.33 (m, 1H), 5.07-4.91 (m, 2H), 4.61-4.58 (m, 2H), 4.38-4.35 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.56 (s, 2H), 2.83 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.12 (t, J = 7.4 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 441 [M+H]<sup>+</sup>

(工程 2)

実施例 110 の工程 2 に準じて、実施例 111 の工程 1 にて得られた 3, 5-ジアリルオキシ-2-(3, 4-ジメトキシベンゾイル)-6-エチルフェニル酢酸(0.20 g, 0.45 mmol)から、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩(0.13 g, 0.68 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物(0.10 g, 0.68 mmol)、N-メチルモルホリン(0.20 mL, 1.8 mmol)、参考例 8 で得られる N-(2-メトキシエチル)-N', N'-ジメチルエチレンジアミン (0.13 g, 0.89 mmol) および N, N-ジメチルホルムアミド(2.0 mL)を用いて、2-[3, 5-ジアリルオキシ-2-(3, 4-ジメトキシベンゾイル)-6-エチルフェニル]-N-(2-ジメチルアミノエチル)-N-(2-メトキシエチル)アセタミド(0.25 g, 96%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.52 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 6.40 および 6.42 (s, 計 1H), 6.07 (m, 1H), 5.68 (m, 1H), 5.44 (m, 1H), 5.27 (m, 1H), 5.08-5.01 (m, 2H), 4.57-4.55 (m, 2H), 4.39-4.35 (m, 2H), 3.91 (s, 6H), 3.70 および 3.68 (s, 計 2H), 3.39 (brs, 3H), 3.35-3.16 (m, 6H), 2.65-2.58 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.33-1.98 (m, 2H), 1.11-1.07 (m, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ): 569  $[\text{M}+\text{H}]^+$

(工程 3)

実施例 110 の工程 3 に準じて、実施例 111 の工程 2 にて得られた 2-[3, 5-ジアリルオキシ-2-(3, 4-ジメトキシベンゾイル)-6-エチルフェニル]-N-(2-ジメチルアミノエチル)-N-(2-メトキシエチル)アセタミド(0.25 g, 0.43 mmol)から、ギ酸アンモニウム(0.12 g, 1.9 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(0.11 g, 0.16 mmol)および 1, 4-ジオキサン(16 mL)を用いて、化合物 112 (70 mg, 33%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.46-7.40 (m, 2H), 6.95 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 6.32 および 6.31 (s, 計 1H), 3.87 (s, 3H), 3.84 および 3.83 (s, 計 3H), 3.69 および 3.65 (s, 計 2H), 3.42 (brs, 3H), 3.39-3.17 (m, 6H), 2.54 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.33-1.98 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.04-1.11 (m, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ): 489  $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 112: N-(2-ジメチルアミノエチル)-2-[2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル]-N-(2-メトキシエチル)アセタミド (化合物 113) の合成

(工程 1)

実施例 110 の工程 2 に準じて、実施例 110 の工程 1 にて得られる 3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸(2.1 g, 5.2 mmol)から、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩(1.5 g, 7.8 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物(1.2 g, 7.8 mmol)、N-メチルモルホリン(2.0 mL, 18 mmol)、参考例 8 で得られる N-(2-メトキシエチル)-N', N'-ジメチルエチレンジアミン (1.6 g, 11 mmol) および N, N-ジメチルホルムアミド(17 mL)を用いて、2-[3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル]-N-(2-ジメチルアミノエチル)-N-(2-メトキシエチル)アセタミドを定量的に得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 270 MHz) δ (ppm): 7.77-7.72 (m, 2H), 6.94-6.89 (m, 2H), 6.59 および 6.58 (s, 計 1H), 6.10 (m, 1H), 5.68 (m, 1H), 5.46 (m, 1H), 5.27 (m, 1H), 5.03-4.95 (m, 2H), 4.63-4.60 (m, 2H), 4.41-4.38 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.43 (brs, 3H), 3.75 および 3.70 (s, 計 2H), 3.75-3.15 (m, 6H), 2.66-2.56 (m, 2H), 2.33 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.01 (m, 1H), 1.11-1.05 (m, 3H)

APCI-MS (m/z): 539 [M+H]<sup>+</sup>

(工程 2)

実施例 110 の工程 3 に準じて、実施例 112 の工程 1 にて得られる 2-[3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル]-N-(2-ジメチルアミノエチル)-N-(2-メトキシエチル)アセタミド(2.8 g, 5.3 mmol)から、ギ酸アンモニウム(1.4 g, 22 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(0.11 g, 0.16 mmol) および 1, 4-ジオキサン(16 mL)を用いて、化合物 113 (1.3 g, 54%)を得た。

融点 204-206°C

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 270 MHz) δ (ppm): 7.79 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 6.94-6.90 (m, 2H), 6.32 および 6.31 (s, 計 1H), 3.84 (s, 3H), 3.70 および 3.66 (s, 計 2H), 3.43 (s, 3H), 3.40-3.18 (m, 6H), 2.54 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.39-2.00 (m, 2H), 1.11-1.04 (m, 3H)

APCI-MS (m/z): 459 [M+H]<sup>+</sup>

元素分析 (C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> · 0.1H<sub>2</sub>O) として

実測値 (%) C:65.21, H:7.57, N:5.74

計算値 (%) C:65.23, H:7.49, N:6.09

実施例 113 : N-(2-ジエチルアミノエチル)-2-[2-(3, 4-

ジメトキシベンゾイル) - 6 - エチル - 3, 5 - ジヒドロキシフェニル] - N - (2 - ヒドロキシエチル) アセタミド (化合物 1 1 4) の合成

(工程 1)

実施例 1 1 0 の工程 2 に準じて、実施例 1 1 1 の工程 1 にて得られた 3, 5 - ジアリルオキシ - 2 - (3, 4 - ジメトキシベンゾイル) - 6 - エチルフェニル酢酸(0.21 g, 0.48 mmol)から、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド・塩酸塩(0.14 g, 0.73 mmol)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物(0.11 g, 0.71 mmol)、N - メチルモルホリン(0.20 mL, 1.8 mmol)、参考例 6 で得られる N, N - ジエチル - N' - (2 - ヒドロキシエチル) エチレンジアミン(0.17 g, 1.1 mmol)および N, N - ジメチルホルムアミド(2.0 mL)を用いて、2 - [3, 5 - ジアリルオキシ - 2 - (3, 4 - ジメトキシベンゾイル) - 6 - エチルフェニル] - N - (2 - ジエチルアミノエチル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) アセタミド(200 mg, 71%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.44-7.32 (m, 2H), 6.94 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.60 および 6.59 (s, 計 1H), 6.10 (m, 1H), 5.70 (m, 1H), 5.46 (m, 1H), 5.27 (m, 1H), 5.05-4.97 (m, 2H), 4.64-4.62 (m, 2H), 4.43-4.40 (m, 2H), 3.88-3.70 (m, 8H), 3.70-3.22 (m, 6H), 2.66-2.35 (m, 7H), 2.20 (m, 1H), 1.13-0.90 (m, 9H)

APCI-MS ( $m/z$ ); 583  $[\text{M}+\text{H}]^+$

(工程 2)

実施例 1 1 0 の工程 3 に準じて、実施例 1 1 3 の工程 1 にて得られた 2 - [3, 5 - アリルオキシ - 2 - (3, 4 - ジメトキシベンゾイル) - 6 - エチルフェニル] - N - (2 - ジエチルアミノエチル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) アセタミド(0.20 g, 0.34 mmol)から、ギ酸アンモニウム(86 mg, 1.4 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン) パラジウム(II)ジクロリド(7.2 mg, 0.010 mmol)および 1, 4 - ジオキサン(1.5 mL)を用いて、化合物 1 1 4 (15 mg, 8.6%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.44-7.42 (m, 2H), 6.97 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.69 (brs, 2H), 3.65 (t,  $J = 5.1$  Hz, 2H), 3.53-3.46 (m, 4H), 3.34-3.29 (m, 2H), 2.99-2.88 (m, 4H), 2.63-2.52 (m, 2H), 1.18-1.01 (m, 9H)

APCI-MS ( $m/z$ ); 503  $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 1 1 4 : 2 - [2 - (3, 4 - ジメトキシベンゾイル) - 6 - エチル - 3, 5 - ジヒドロキシフェニル] - N - (2 - メトキシエチル) - N - (2 - モルホリノエチル) アセタミド (化合物 1 1 5) の合成



## (工程 1)

実施例 1 1 0 の工程 2 に準じて、実施例 1 1 1 の工程 1 にて得られた 3, 5-ジアリルオキシ-2-(3, 4-ジメトキシベンゾイル)-6-エチルフェニル酢酸(0.23 g, 0.53 mmol)から、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩(0.15 g, 0.79 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物(0.12 g, 0.79 mmol)、N-メチルモルホリン(0.20 mL, 1.8 mmol)、参考例 5 で得られる N-(2-メトキシエチル)-2-モルホリノエチルアミン(0.20 g, 1.8 mmol)および N, N-ジメチルホルムアミド(2.0 mL)を用いて、2-[3, 5-ジアリルオキシ-2-(3, 4-ジメトキシベンゾイル)-6-エチルフェニル]-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-(2-モルホリノエチル)アセタミドを定量的に得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.43-7.34 (m, 2H), 6.96-6.92 (m, 1H), 6.59 および 6.58 (s, 計 1H), 6.10 (m, 1H), 5.70 (m, 1H), 5.46 (m, 1H), 5.27 (m, 1H), 5.04-4.96 (m, 2H), 4.62-4.60 (m, 2H), 4.42-4.39 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.82 および 3.81 (s, 計 3H), 3.75 および 3.69 (s, 計 2H), 3.44 (brs, 3H), 3.63-3.15 (m, 10H), 2.63-2.58 (m, 2H), 2.42-2.25 (m, 4H), 2.05-1.97 (m, 2H), 1.12-1.05 (m, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ); 611 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$

## (工程 2)

実施例 1 1 0 の工程 3 に準じて、実施例 1 1 4 の工程 1 にて得られる 2-[3, 5-ジアリルオキシ-2-(3, 4-ジメトキシベンゾイル)-6-エチルフェニル]-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-[2-(4-モルホリノ)エチル]アセタミド(0.33 g, 0.55 mmol)から、ギ酸アンモニウム(0.14 g, 2.2 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(12 mg, 0.017 mmol)および 1, 4-ジオキササン(1.5 mL)を用いて、化合物 1 1 5 (0.22 g, 78%)を得た。

融点 126-129°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.46-7.39 (m, 2H), 6.96-6.92 (m, 1H), 6.32 および 6.30 (s, 計 1H), 3.89 (s, 3H), 3.83 および 3.82 (s, 計 3H), 3.70 および 3.64 (s, 計 2H), 3.43 (brs, 3H), 3.62-3.15 (m, 10H), 2.57-2.49 (m, 2H), 2.43-1.98 (m, 6H), 1.11-1.03 (m, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ); 531 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ .

元素分析 ( $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_8 \cdot 2.5\text{H}_2\text{O}$ ) として

実測値 (%) C:58.29, H:7.75, N:5.02

計算値 (%) C:58.42, H:7.53, N:4.87

実施例 1 1 5 : 2- [2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル]-N-(2-メトキシエチル)-N-(2-モルホリノエチル)アセタミド (化合物 1 1 6) の合成

(工程 1)

実施例 1 1 0 の工程 2 に準じて、実施例 1 1 0 の工程 1 にて得られた 3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸(0.21 g, 0.50 mmol)から、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩(0.14 g, 0.77 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物(0.12 g, 0.79 mmol)、N-メチルモルホリン(0.20 mL, 1.8 mmol)、参考例 5 で得られる N-(2-メトキシエチル)-2-モルホリノエチルアミン(0.19 g, 1.0 mmol)および N, N-ジメチルホルムアミド(2.0 mL)を用いて、2-[3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル]-N-(2-メトキシエチル)-N-(2-モルホリノエチル)アセタミドを定量的に得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.75 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 6.94-6.89 (m, 2H), 6.59 および 6.57 (s, 計 1H), 6.10 (m, 1H), 5.67 (m, 1H), 5.46 (m, 1H), 5.27 (m, 1H), 5.03-4.94 (m, 2H), 4.63-4.60 (m, 2H), 4.40-4.37 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.76 および 3.70 (s, 計 2H), 3.64-3.54 (m, 4H), 3.45 (brs, 3H), 3.43-3.15 (m, 6H), 2.66-2.56 (m, 2H), 2.43-2.26 (m, 4H), 2.07-2.02 (m, 2H), 1.13-1.05 (m, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ); 581  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(工程 2)

実施例 1 1 0 の工程 3 に準じて、実施例 1 1 5 の工程 1 にて得られた 2-[3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル]-N-(2-メトキシエチル)-N-(2-モルホリノエチル)アセタミド(0.29 g, 0.50 mmol)から、ギ酸アンモニウム(0.13 g, 2.0 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(11 mg, 0.016 mmol)および 1, 4-ジオキサン(1.5 mL)を用いて、化合物 1 1 6 (0.20 g, 79%)を得た。

融点 216-218°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.81-7.77 (m, 2H), 6.95-6.90 (m, 2H), 6.32 および 6.31 (s, 計 1H), 3.84 (s, 3H), 3.71 および 3.66 (s, 計 2H), 3.45 (brs, 3H), 3.64-3.18 (m, 10H), 2.57-2.50 (m, 2H), 2.44-2.02 (m, 6H), 1.12-1.04 (m, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ); 501  $[\text{M}+\text{H}]^+$

元素分析 ( $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_7$ ) として

実測値 (%) C:64.70, H:7.35, N:5.57

計算値 (%) C:64.78, H:7.25, N:5.60

実施例 116: 2-[2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル]-N-(3-ヒドロキシプロピル)-N-(2-メトキシエチル)アセタミド(化合物 117)の合成

実施例 74 の工程 2 に準じて、実施例 10 の工程 1 にて得られる 2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸(0.31 g, 0.93 mmol)から、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩(0.23 g, 1.22 mol)、参考例 2 で得られる 3-(2-メトキシエチルアミノ)プロパノール(0.19 g, 1.4 mmol)および N, N-ジメチルホルムアミド(3.0 mL)を用いて、化合物 117(0.26 g, 62%)を得た。このとき結晶化は酢酸エチルとアセトニトリルの混合溶媒を用いて行った。

融点 203-206°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.78 (brd,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 6.94-6.89 (m, 2H), 6.32 および 6.31 (s, 計 1H), 3.84 (s, 3H), 3.71 および 3.67 (s, 計 1H), 3.50 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 3.43-3.12 (m, 10H), 2.58-2.48 (m, 2H), 1.68 (m, 1H), 1.46 (m, 1H), 1.10-1.04 (m, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ): 446  $[\text{M}+\text{H}]^+$

元素分析 ( $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{NO}_7 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ ) として

実測値 (%) C:64.07, H:7.19, N:3.16

計算値 (%) C:64.19, H:7.05, N:3.12

実施例 117: 2-[2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル]-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-(3-メトキシプロピル)アセタミド(化合物 118)の合成

実施例 74 の工程 2 に準じて、実施例 10 の工程 1 にて得られる 2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸(0.30 g, 0.92 mmol)から、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩(0.23 g, 1.20 mol)、参考例 3 で得られる 2-(3-メトキシプロピルアミノ)エタノール(0.19 g, 1.4 mmol)および N, N-ジメチルホルムアミド(3.0 mL)を用いて、化合物 118(0.17 g, 42%)を得た。このとき結晶化は酢酸エチルとアセトニトリルの混合溶媒を用いて行った。

融点 189-192°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.81-7.76 (m, 2H), 6.94-6.88 (m, 2H), 6.32 および 6.31 (s, 計 1H), 3.84 および 3.83 (s, 計 3H), 3.71 および

3.62 (s, 計 2H), 3.59 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.43-3.18 (m, 10H), 3.12 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 2.59-2.51 (m, 2H), 1.70 (m, 1H), 1.43 (m, 1H), 1.10-1.04 (m, 3H)

APCI-MS (m/z); 446 [M+H]<sup>+</sup>

元素分析 (C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>7</sub>) として

実測値 (%) C:64.52, H:6.98, N:3.00

計算値 (%) C:64.70, H:7.01, N:3.14

実施例 118 : 2-[2-(3, 4-ジメトキシベンゾイル)-6-エチル-3, 5-ジヒドロキシフェニル]-N-(3-ヒドロキシプロピル)-N-(2-メトキシエチル) アセタミド (化合物 119) の合成

実施例 74 の工程 2 に準じて、実施例 40 の工程 1 にて得られる 2-(3, 4-ジメトキシベンゾイル)-6-エチル-3, 5-ジヒドロキシフェニル 酢酸(0.31 g, 0.87 mmol)から、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩(0.23 g, 1.2 mol)、参考例 2 で得られる 3-(2-メトキシエチルアミノ) プロパノール(0.19 g, 1.4 mmol)および N, N-ジメチルホルムアミド(3.0 mL)を用いて、化合物 119 (0.23 g, 54%)を得た。このとき結晶化は酢酸エチルとメタノールの混合溶媒を用いて行った。

融点 184-186°C

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 270 MHz) δ (ppm): 7.47-7.41 (m, 2H), 6.96-6.92 (m, 1H), 6.33 および 6.32 (s, 計 1H), 3.88 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.71 および 3.66 (s, 計 2H), 3.50 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.43-3.12 (m, 10H), 2.58-2.49 (m, 2H), 1.67 (m, 1H), 1.47 (m, 1H), 1.11-1.05 (m, 3H)

APCI-MS (m/z); 476 [M+H]<sup>+</sup>

元素分析 (C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>8</sub> · 0.3H<sub>2</sub>O) として

実測値 (%) C:62.52, H:7.16, N:2.91

計算値 (%) C:62.44, H:7.04, N:2.91

実施例 119 : 2-[2-(3, 4-ジメトキシベンゾイル)-6-エチル-3, 5-ジヒドロキシフェニル]-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-(3-メトキシプロピル) アセタミド (化合物 120) の合成

実施例 74 の工程 2 に準じて、実施例 40 の工程 1 にて得られる 2-(3, 4-ジメトキシベンゾイル)-6-エチル-3, 5-ジヒドロキシフェニル 酢酸(0.31 g, 0.87 mmol)から、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩(0.23 g, 1.2 mol)、参考例 3 で得られる 2-

(3-エトキシプロピルアミノ) エタノール(0.19 g, 1.4 mmol)およびN, N-ジメチルホルムアミド(3.0 mL)を用いて、化合物 1 2 0 (0.15 g, 37%)を得た。このとき結晶化は酢酸エチルとメタノールの混合溶媒を用いて行った。

融点 189-182°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.46-7.38 (m, 2H), 6.95-6.91 (m, 1H), 6.32 および 6.31 (s, 計 1H), 3.88 および 3.87 (s, 計 3H), 3.84 (s, 3H), 3.71 および 3.61 (s, 計 2H), 3.58 (t,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 3.44-3.19 (m, 10H), 3.10 (t,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 2.59-2.50 (m, 2H), 1.68 (m, 1H), 1.43 (m, 1H), 1.11-1.04 (m, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ); 476  $[\text{M}+\text{H}]^+$

元素分析 ( $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{NO}_8$ ) として

実測値 (%) C:63.29, H:7.16, N:2.94

計算値 (%) C:63.14, H:6.99, N:2.95

実施例 1 2 0 : 2- [ 2- ( 4-エトキシベンゾイル ) - 6-エチル- 3, 5-ジヒドロキシフェニル ] -N, N-ビス ( 2-ヒドロキシエチル ) アセタミド ( 化合物 1 2 1 ) の合成

(工程 1)

実施例 5 の工程 4 に準じて、実施例 5 の工程 3 にて得られる 3, 5-ジアリルオキシ-2-エチルフェニル酢酸メチル(1.0 g, 3.5 mmol)から、3-エトキシ安息香酸(0.86 g, 5.2 mmol)、無水トリフルオロ酢酸(0.73 mL, 5.2 mmol)およびトリフルオロ酢酸(20 mL)を用いて、3, 5-ジアリルオキシ-6-( 4-エトキシベンゾイル ) -2-エチルフェニル酢酸メチル(1.1 g, 73%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.80-7.76 (m, 2H), 6.88-6.84 (m, 2H), 6.43 (s, 1H), 6.08 (m, 1H); 5.70 (m, 1H), 5.45 (m, 1H), 5.30 (m, 1H), 5.06-4.99 (m, 2H), 4.57 (m, 2H), 4.38 (m, 2H), 4.09 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.44 (s, 3H), 2.65 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.43 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.09 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ); 439  $[\text{M}+\text{H}]^+$

(工程 2)

実施例 1 0 の工程 1 に準じて、実施例 1 2 0 の工程 1 にて得られた 3, 5-ジアリルオキシ-2-( 4-エトキシベンゾイル ) -6-エチルフェニル酢酸メチル(1.1 g, 2.5 mmol)から、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液(10 mL)、アセトニトリル(5 mL)およびテトラヒドロフラン(5 mL)を用いて、3,

5-ジアリルオキシ-2-(4-エトキシベンゾイル)-6-エチルフェニル酢酸(0.98 g, 92%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.80 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 6.88 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 6.44 (s, 1H), 6.08 (m, 1H), 5.66 (m, 1H), 5.45 (m, 1H), 5.32 (m, 1H), 5.06-4.99 (m, 2H), 4.58 (m, 2H), 4.37 (m, 2H), 4.10 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 3.57 (s, 2H), 2.77 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.43 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.09 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ); 425  $[\text{M}+\text{H}]^+$

### (工程 3)

実施例 10 の工程 2 に準じて、実施例 120 の工程 2 にて得られた 3, 5-ジアリルオキシ-2-(4-エトキシベンゾイル)-6-エチルフェニル酢酸(250 mg, 0.59 mmol)から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物(140 mg, 0.92 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩(170 mg, 0.89 mmol)、ジエタノールアミン(150 mg, 1.4 mmol)および  $N,N$ -ジメチルホルムアミド(5 mL)を用いて 2-[3, 5-ジアリルオキシ-2-(4-エトキシベンゾイル)-6-エチルフェニル]- $N,N$ -ビス(2-ヒドロキシエチル)アセタミドを得た。

実施例 7 の工程 1 に準じて、上記にて得られた 2-[3, 5-ジアリルオキシ-2-(4-エトキシベンゾイル)-6-エチルフェニル]- $N,N$ -ビス(2-ヒドロキシエチル)アセタミドから、ギ酸アンモニウム(200 mg, 3.2 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(20 mg, 0.029 mmol)および 1, 4-ジオキササン(6 mL)を用いて、化合物 121 (130 mg, 52%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.79-7.74 (m, 2H), 6.92-6.87 (m, 2H), 6.31 (s, 1H), 4.10 (q,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.60 (t,  $J = 5.8$  Hz, 2H), 3.44-3.39 (m, 4H), 3.31-3.27 (m, 2H), 2.54 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.39 (t,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 1.08 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ); 432  $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 121 : 2-[2-(4-エトキシベンゾイル)-6-エチル-3, 5-ジヒドロキシフェニル]- $N$ -(2-ヒドロキシエチル)- $N$ -(2-メトキシエチル)アセタミド (化合物 122) の合成

実施例 10 の工程 2 に準じて、実施例 120 の工程 2 にて得られた 3, 5-ジアリルオキシ-2-(4-エトキシベンゾイル)-6-エチルフェニル酢酸(250 mg, 0.59 mmol)から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物(140 mg, 0.92 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩(170 mg, 0.89 mmol)、参考例 1 で得られる 2-

(2-メトキシエチルアミノ) エタノール(150 mg, 1.3 mmol)およびN, N-ジメチルホルムアミド(5 mL)を用いて、2-[3, 5-ジアリルオキシ-2-(4-エトキシベンゾイル)-6-エチルフェニル]-N, N-ビス(2-メトキシエチル) アセタミドを得た。

実施例7の工程1に準じて、上記にて得られた2-[3, 5-ジアリルオキシ-2-(4-エトキシベンゾイル)-6-エチルフェニル]-N, N-ビス(2-メトキシエチル) アセタミドから、ギ酸アンモニウム(200 mg, 3.2 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン) パラジウム(II)ジクロリド(20 mg, 0.029 mmol)および1, 4-ジオキサン(6 mL)を用いて、化合物122(140 mg, 56%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.80-7.77 (m, 2H), 6.92-6.89 (m, 2H), 6.32 (s, 1H), 4.10 (m, 2H), 3.70 (d,  $J = 5.3$  Hz, 2H), 3.60 (t,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 3.51 (t,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 3.45-3.39 (m, 3H), 3.35-3.28 (m, 3.5H), 3.18-3.13 (m, 2.5H), 2.55 (m, 2H), 1.40 (m, 3H), 1.08 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ); 446  $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例122: 2-[2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-イソプロポキシベンゾイル)フェニル]-N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アセタミド(化合物123)の合成

#### (工程1)

実施例5の工程4に準じて、実施例5の工程3にて得られる3, 5-ジアリルオキシ-2-エチルフェニル酢酸メチル(1.0 g, 3.5 mmol)から、4-イソプロポキシ安息香酸(0.95 g, 5.3 mmol)、無水トリフルオロ酢酸(0.74 mL, 5.2 mmol)およびトリフルオロ酢酸(20 mL)を用いて、3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6-(4-イソプロポキシベンゾイル)フェニル酢酸メチル(0.95 g, 61%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.80-7.76 (m, 2H), 6.87-6.82 (m, 2H), 6.43 (s, 1H), 6.06 (m, 1H), 5.70 (m, 1H), 5.45 (m, 1H), 5.30 (m, 1H), 5.06-4.99 (m, 2H), 4.63 (m, 1H), 4.57 (m, 2H), 4.38 (m, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.45 (s, 3H), 2.65 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.35 (d,  $J = 6.0$  Hz, 6H), 1.09 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ); 453  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### (工程2)

実施例10の工程1に準じて、実施例122の工程1にて得られた化合物3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6-(4-イソプロポキシベンゾイル)フェニル酢酸メチル(0.95 g, 2.1 mmol)から、2mol/L 水酸化ナトリウム水溶液(10 mL)、アセトニトリル(5 mL)およびテトラヒドロフラン(5 mL)

を用いて、3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6-(4-イソプロポキシベンゾイル)フェニル酢酸(0.90 g, 97%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.82-7.77 (m, 2H), 6.87-6.82 (m, 2H), 6.44 (s, 1H), 6.06 (m, 1H), 5.68 (m, 1H), 5.45 (m, 1H), 5.30 (m, 1H), 5.06-4.99 (m, 2H), 4.65 (m, 1H), 4.57 (m, 2H), 4.38 (m, 2H), 3.57 (s, 2H), 2.77 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.35 (d,  $J = 6.0$  Hz, 6H), 1.09 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ); 439  $[\text{M}+\text{H}]^+$

### (工程 3)

実施例 10 の工程 2 に準じて、実施例 122 の工程 2 にて得られた 3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6-(4-イソプロポキシベンゾイル)フェニル酢酸(300 mg, 0.69 mmol)から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物(160 mg, 1.1 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩(200 mg, 1.1 mmol)、ジエタノールアミン(150 mg, 1.4 mmol)およびN, N-ジメチルホルムアミド(5 mL)を用いて、2-[3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6-(4-イソプロポキシベンゾイル)フェニル]-N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アセタミドを得た。

実施例 7 の工程 1 に準じて、上記にて得られた 2-[3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6-(4-イソプロポキシベンゾイル)フェニル]-N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アセタミドから、ギ酸アンモニウム(200 mg, 3.2 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(25 mg, 0.036 mmol)および1, 4-ジオキサン(6 mL)を用いて、化合物 123(180 mg, 59%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.77-7.74 (m, 2H), 6.89-6.86 (m, 2H), 6.31 (s, 1H), 4.69 (m, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.60 (t,  $J = 5.8$  Hz, 2H), 3.44-3.39 (m, 4H), 3.31-3.27 (m, 2H), 2.52 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.32 (d,  $J = 6.2$  Hz, 6H), 1.08 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ); 446  $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 123: 2-[2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-イソプロポキシベンゾイル)フェニル]-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-(2-メトキシエチル)アセタミド(化合物 124)の合成

### (工程 1)

実施例 10 の工程 2 に準じて、実施例 122 の工程 2 にて得られた 3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6-(4-イソプロポキシベンゾイル)フェニル酢酸(300 mg, 0.69 mmol)から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物(160 mg, 1.0 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3



ーエチルカルボジイミド・塩酸塩(200 mg, 1.0 mmol)、参考例 1 で得られる 2-(2-メトキシエチルアミノ)エタノール(160 mg, 1.4 mmol)および N, N-ジメチルホルムアミド(5 mL)を用いて 2-[3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6-(4-イソプロポキシベンゾイル)フェニル]-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-(2-メトキシエチル)アセタミドを得た。

実施例 7 の工程 1 に準じて、上記にて得られた 2-[3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6-(4-イソプロポキシベンゾイル)フェニル]-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-(2-メトキシエチル)アセタミドから、ギ酸アンモニウム(220 mg, 3.5 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(25 mg, 0.036 mmol)および 1, 4-ジオキサン(6 mL)を用いて、化合物 1 2 4 (150 mg, 47%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.78-7.75 (m, 2H), 6.90-6.85 (m, 2H), 6.31 (s, 1H), 4.69 (m, 1H), 3.69 (d,  $J = 5.3$  Hz, 2H), 3.59 (t,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 3.50 (t,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 3.43-3.38 (m, 3H), 3.35-3.28 (m, 3.5H), 3.16-3.13 (m, 2.5H), 2.55 (m, 2H), 1.32 (m, 6H), 1.08 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ): 460  $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 1 2 4: 2-{2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-[3-メトキシ-4-(2-モルホリノエトキシ)ベンゾイル]フェニル}-N, N-ビス(2-メトキシエチル)アセタミド(化合物 1 2 5)の合成

#### (工程 1)

実施例 1 0 の工程 1 に準じて、実施例 1 0 4 の工程 1 にて得られる 3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6-(4-ヒドロキシ-3-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸メチル(1.0 g, 2.3 mmol)から、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液(20 mL)、テトラヒドロフラン(10 mL)およびアセトニトリル(10 mL)を用いて 3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6-(4-ヒドロキシ-3-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸を得た。

実施例 1 0 の工程 2 に準じて、上記にて得られた 3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6-(4-ヒドロキシ-3-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物(750 mg, 4.9 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩(900 mg, 4.7 mmol)、ビス(2-メトキシエチル)アミン(1.0 mL, 6.7 mmol)および N, N-ジメチルホルムアミド(30 mL)を用いて、2-[3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6-(4-ヒドロキシ-3-メトキシベンゾイル)フェニル]-N, N-ビス(2-メトキシエチル)アセタミド(550 mg, 2 工程で 44%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.34 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.21 (dd,  $J = 8.7$  Hz, 1.8 Hz, 1H), 6.68 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.02 (m, 1H),

5.65 (m, 1H), 5.45 (m, 1H), 5.29 (m, 1H), 4.99-4.91 (m, 2H), 4.64 (m, 2H), 4.40 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 3.42-3.22 (m, 4H), 3.27-3.22 (m, 5H), 3.07-3.04 (m, 5H), 2.52 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.11 (t, J = 7.3 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 542 [M+H]<sup>+</sup>

(工程 2)

実施例 101 の工程 1 に準じて、実施例 124 の工程 1 にて得られた 2-[3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6-(4-ヒドロキシ-3-メトキシベンゾイル)フェニル]-N, N-ビス(2-メトキシエチル)アセタミド(150 mg, 0.28 mmol)から、N-(2-クロロエチル)モルホリン・塩酸塩(80 mg, 0.43 mmol)、炭酸カリウム(120 mg, 0.86 mmol)、ヨウ化ナトリウム(20 mg, 0.13 mmol)および N, N-ジメチルホルムアミド(3.0 mL)を用いて、2-{3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6-[3-メトキシ-4-(2-モルホリノエトキシ)ベンゾイル]フェニル}-N, N-ビス(2-メトキシエチル)アセタミド(180 mg, 98%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz) δ (ppm): 7.46 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.7 Hz, 1.8 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.11 (m, 1H), 5.72 (m, 1H), 5.15 (m, 1H), 5.30 (m, 1H), 4.99-4.91 (m, 2H), 4.63 (m, 2H), 4.44 (m, 2H), 4.21 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 3.71 (m, 4H), 3.52-3.42 (m, 4H), 3.32 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.17 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.83 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.63-2.57 (m, 6H), 1.11 (t, J = 7.3 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 655 [M+H]<sup>+</sup>

(工程 3)

実施例 7 の工程 1 に準じて、実施例 124 の工程 2 にて得られた 2-{3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6-[3-メトキシ-4-(2-モルホリノエトキシ)ベンゾイル]フェニル}-N, N-ビス(2-メトキシエチル)アセタミド(180 mg, 0.27 mmol)から、ギ酸アンモニウム(90 mg, 1.4 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(20 mg, 0.029 mmol)および 1, 4-ジオキサン(3 mL)を用いて、化合物 125 (63 mg, 41%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz) δ (ppm): 7.47 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.21 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.71-3.87 (m, 6H), 3.46-3.40 (m, 4H), 3.35-3.29 (m, 5H), 3.17-3.13 (m, 5H), 2.83 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.63-2.60 (m, 4H), 2.52 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.08 (t, J = 7.5 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 575 [M+H]<sup>+</sup>

実施例 125: 2- {2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6- [4- (2-ヒドロキシエトキシ)-3-メトキシベンゾイル] フェニル} -N, N-ビス (2-メトキシエチル) アセタミド (化合物 126) の合成

(工程 1)

実施例 101 の工程 1 に準じて、実施例 124 の工程 1 にて得られる 2- [3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6- (4-ヒドロキシ-3-メトキシベンゾイル) フェニル] -N, N-ビス (2-メトキシエチル) アセタミド (160 mg, 0.30 mmol) から、2- (2-ブromoエトキシ) テトラヒドロ-2H-ピラン (0.1 mL, 0.66 mmol)、炭酸カリウム (100 mg, 0.73 mmol)、ヨウ化ナトリウム (40 mg, 0.27 mmol) および N, N-ジメチルホルムアミド (3 mL) を用いて、2- {3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6- [3-メトキシ-4- (2-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルエトキシ) ベンゾイル] フェニル} -N, N-ビス (2-メトキシエチル) アセタミドを得た。

実施例 59 の工程 2 に準じて、上記にて得られた 2- {3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6- [3-メトキシ-4- (2-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルエトキシ) ベンゾイル] フェニル} -N, N-ビス (2-メトキシエチル) アセタミドから、4 mol/L 塩化水素の 1, 4-ジオキサン溶液 (1 mL) およびメタノール (2 mL) を用いて、2- {3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6- [4- (2-ヒドロキシエトキシ)-3-メトキシベンゾイル] フェニル} -N, N-ビス (2-メトキシエチル) アセタミド (130 mg, 74%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm): 7.53 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.07 (m, 1H), 5.68 (m, 1H), 5.45 (m, 1H), 5.28 (m, 1H), 5.07-5.00 (m, 2H), 4.55 (m, 2H), 4.35 (m, 2H), 4.13 (m, 2H), 3.96 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 3.57-3.38 (m, 4H), 3.35-3.28 (m, 5H), 3.20-3.13 (m, 5H), 2.60 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.09 (t, J = 7.5 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 586 [M+H]<sup>+</sup>

(工程 2)

実施例 7 の工程 1 に準じて、実施例 125 の工程 1 にて得られた 2- {3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6- [4- (2-ヒドロキシエトキシ)-3-メトキシベンゾイル] フェニル} -N, N-ビス (2-メトキシエチル) アセタミド (130 mg, 0.22 mmol) から、ギ酸アンモニウム (100 mg, 1.6 mmol)、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) ジクロリド (20 mg, 0.029 mmol) および 1, 4-ジオキサン (3 mL) を用いて、化合物 126 (90 mg, 81%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 9.32 (brs, 1H), 9.03 (brs, 1H), 7.33 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.21 (dd,  $J = 8.8, 1.8$  Hz, 1H), 6.94 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.88 (t,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 4.00 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.71 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.39-3.28 (m, 4H), 3.22-3.15 (m, 5H), 3.05-3.01 (m, 5H), 2.35 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 0.97 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 506 [M+H] $^+$

実施例 1 2 6 : 2- [2- (3, 4-ジメトキシベンゾイル) -6-エチル-3, 5-ジヒドロキシフェニル] -N- (3-ジメチルアミノプロピル) -N- (2-メトキシエチル) アセタミド (化合物 1 2 7) の合成

(工程 1)

実施例 1 1 0 の工程 2 に準じて、実施例 1 1 1 の工程 1 にて得られた 3, 5-ジアリルオキシ-2- (3, 4-ジメトキシベンゾイル) -6-エチルフェニル酢酸(0.32 g, 0.72 mmol)から、1- (3-ジメチルアミノプロピル) -3-エチルカルボジイミド・塩酸塩(0.21 g, 0.79 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物(0.17 g, 0.79 mmol)、N-メチルモルホリン(0.30 mL, 2.7 mmol)、参考例 9 で得られる N- (2-メトキシエチル) -N', N'-ジメチルプロパン-1, 3-ジアミン(0.23 g, 1.4 mmol)および N, N-ジメチルホルムアミド(3.0 mL)を用いて、2- [3, 5-ジアリルオキシ-2- (3, 4-ジメトキシベンゾイル) -6-エチルフェニル] -N- (3-ジメチルアミノプロピル) -N- (2-メトキシエチル) アセタミドを定量的に得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.45-7.40 (m, 2H), 6.93 (m, 1H), 6.60 および 6.59 (s, 計 1H), 6.11 (m, 1H), 5.69 (m, 1H), 5.46 (m, 1H), 5.27 (m, 1H), 5.05-4.97 (m, 2H), 4.63-4.60 (m, 2H), 4.42-4.39 (m, 2H), 3.87-3.69 (m, 8H), 3.44 (brs, 3H), 3.34-3.14 (m, 6H), 2.66-2.56 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.27-2.10 (m, 2H), 1.65 (m, 1H), 1.44 (m, 1H), 1.13-1.07 (m, 3H)

APCI-MS (m/z); 583 [M+H] $^+$

(工程 2)

実施例 1 1 0 の工程 3 に準じて、実施例 1 2 6 の工程 1 にて得られる 2- [3, 5-ジアリルオキシ-2- (3, 4-ジメトキシベンゾイル) -6-エチルフェニル] -N- (3-ジメチルアミノプロピル) -N- (2-メトキシエチル) アセタミド(0.47 g, 0.81 mmol)から、ギ酸アンモニウム(0.21 g, 3.3 mmol)、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム(II)ジクロリド(18 mg, 0.026 mmol)および 1, 4-ジオキササン(2.5 mL)を用いて、化合物 1 2 7 (0.14g, 34%)を得た。

融点 183-186°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.45-7.40 (m, 2H), 6.96-6.92 (m, 1H), 6.32 および 6.31 (s, 計 1H), 3.87-3.69 (m, 8H), 3.43 (brs, 3H), 3.34-3.14 (m, 6H), 2.55-2.48 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.27-2.10 (m, 2H), 1.64 (m, 1H), 1.45 (m, 1H), 1.04-1.17 (m, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ): 503  $[\text{M}+\text{H}]^+$

元素分析 ( $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_7 \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$ ) として

実測値 (%) C:63.85, H:7.75, N:5.42

計算値 (%) C:63.84, H:7.66, N:5.51

実施例 1 2 7 : N- (3-ジメチルアミノプロピル) -2- [2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6- (4-メトキシベンゾイル) フェニル] -N- (2-メトキシエチル) アセタミド (化合物 1 2 8) の合成

(工程 1)

実施例 1 1 0 の工程 2 に準じて、実施例 1 1 0 の工程 1 にて得られる 3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6- (4-メトキシベンゾイル) フェニル酢酸(0.32 g, 0.78 mmol)から、1- (3-ジメチルアミノプロピル) -3-エチルカルボジイミド・塩酸塩(0.22 g, 1.2 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物(0.18 g, 1.2 mmol)、N-メチルモルホリン(0.30 mL, 2.7 mmol)、参考例 9 で得られる N- (2-メトキシエチル) -N', N'-ジメチルプロパン-1, 3-ジアミン(0.25 g, 1.6 mmol)および N, N-ジメチルホルムアミド(3.0 mL)を用いて、2- [3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6- (4-メトキシベンゾイル) フェニル] -N- (3-ジメチルアミノプロピル) -N- (2-メトキシエチル) アセタミドを定量的に得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.77-7.73 (m, 2H), 6.94-6.88 (m, 2H), 6.60 および 6.58 (s, 計 1H), 6.11 (m, 1H), 5.69 (m, 1H), 5.46 (m, 1H), 5.28 (m, 1H), 5.03-4.95 (m, 2H), 4.64-4.60 (m, 2H), 4.42-4.37 (m, 2H), 3.87-3.69 (m, 5H), 3.45 (brs, 3H), 3.36-3.14 (m, 6H), 2.66-2.56 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.27-2.09 (m, 2H), 1.66 (m, 1H), 1.44 (m, 1H), 1.13-1.06 (m, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ): 553  $[\text{M}+\text{H}]^+$

(工程 2)

実施例 1 1 0 の工程 3 に準じて、実施例 1 2 7 の工程 1 にて得られる 2- [3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6- (4-メトキシベンゾイル) フェニル] -N- (3-ジメチルアミノプロピル) -N- (2-メトキシエ

チル) アセタミド(0.46 g, 0.84 mmol)から、ギ酸アンモニウム(0.21 g, 3.4 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(18 mg, 0.026 mmol)および1, 4-ジオキサン(2.5 mL)を用いて、化合物128 (0.18g, 45%)を得た。

融点 160-163°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.81-7.76 (m, 2H), 6.93-6.89 (m, 2H), 6.32 および 6.31 (s, 計 1H), 3.84 および 3.83 (s, 計 3H), 3.71 および 3.64 (s, 計 2H), 3.43 (brs, 3H), 3.34-3.14 (m, 6H), 2.55-2.48 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.28-2.10 (m, 2H), 1.65 (m, 1H), 1.45 (m, 1H), 1.11-1.04 (m, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ); 473  $[\text{M}+\text{H}]^+$

元素分析 ( $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$ ) として

実測値 (%) C:65.31, H:7.81, N:5.76

計算値 (%) C:65.33, H:7.72, N:5.86

実施例128: N-(3-ジエチルアミノエチル)-2-[2-(3, 4-ジメトキシベンゾイル)-6-エチル-3, 5-ジヒドロキシフェニル]-N-(2-メトキシエチル)アセタミド(化合物129)の合成

(工程1)

実施例110の工程2に準じて、実施例111の工程1にて得られた3, 5-ジアリルオキシ-2-(3, 4-ジメトキシベンゾイル)-6-エチルフェニル酢酸(0.31 g, 0.71 mmol)から、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩(0.20 g, 1.1 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物(0.16 g, 1.1 mmol)、N-メチルモルホリン(0.30 mL, 2.7 mmol)、参考例7で得られるN, N-ジエチル-N'-(2-メトキシエチル)エチレンジアミン(0.25 g, 1.4 mmol)およびN, N-ジメチルホルムアミド(3.0 mL)を用いて、2-[3, 5-ジアリルオキシ-2-(3, 4-ジメトキシベンゾイル)-6-エチルフェニル]-N-(2-ジエチルアミノエチル)-N-(2-メトキシエチル)アセタミドを定量的に得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.44-7.34 (m, 2H), 6.94 (m, 1H), 6.60 および 6.59 (s, 計 1H), 6.10 (m, 1H), 5.70 (m, 1H), 5.46 (m, 1H), 5.27 (m, 1H), 5.05-4.97 (m, 2H), 4.63-4.61 (m, 2H), 4.42-4.40 (m, 2H), 3.87-3.71 (m, 8H), 3.45 (brs, 3H), 3.15-3.41 (m, 6H), 2.66-2.36 (m, 7H), 2.13 (m, 1H), 1.13-0.90 (m, 9H)

APCI-MS ( $m/z$ ); 597  $[\text{M}+\text{H}]^+$

## (工程 2)

実施例 110 の工程 3 に準じて、実施例 128 の工程 1 にて得られた 2-[3, 5-ジアリルオキシ-2-(3, 4-ジメトキシベンゾイル)-6-エチルフェニル]-N-(2-ジエチルアミノエチル)-N-(2-メトキシエチル)アセタミド(0.43 g, 0.72 mmol)から、ギ酸アンモニウム(0.18 g, 2.9 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(15 mg, 0.022 mmol)および 1, 4-ジオキサン(2.5 mL)を用いて、化合物 129 (98 mg, 26%)を得た。

融点 106-109°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.45-7.43 (m, 2H), 6.98 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.69 (s, 2H), 3.61-3.47 (m, 6H), 3.35 (s, 3H), 3.17-3.03 (m, 6H), 2.56 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 1.22 (t,  $J = 7.3$  Hz, 6H), 1.08 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ): 517  $[\text{M}+\text{H}]^+$

元素分析 ( $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_5 \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$ ) として

実測値 (%) C:67.43, H:5.79, N:0

計算値 (%) C:67.82, H:5.86, N:0

実施例 129: N-(2-ジエチルアミノエチル)-2-[2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル]-N-(2-メトキシエチル)アセタミド (化合物 130) の合成

## (工程 1)

実施例 110 の工程 2 に準じて、実施例 110 の工程 1 にて得られた 3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸(0.31 g, 0.76 mmol)から、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩(0.22 g, 1.1 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物(0.17 g, 1.1 mmol)、N-メチルモルホリン(0.30 mL, 2.7 mmol)、参考例 7 で得られる N, N-ジエチル-N'-(2-メトキシエチル)エチレンジアミン(0.26 g, 1.5 mmol)および N, N-ジメチルホルムアミド(3.0 mL)を用いて、N-(2-ジエチルアミノエチル)-2-[3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル]-N-(2-メトキシエチル)アセタミドを定量的に得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.76-7.72 (m, 2H), 6.93-6.88 (m, 2H), 6.58 および 6.57 (s, 計 1H), 6.10 (m, 1H), 5.70 (m, 1H), 5.44 (m, 1H), 5.26 (m, 1H), 5.05-4.94 (m, 2H), 4.62-4.60 (m, 2H), 4.39-4.37 (m, 2H), 3.83-3.70 (m, 5H), 3.45 (brs, 3H), 3.44-3.16 (m, 6H), 2.66-2.35 (m, 7H), 2.14 (m, 1H), 1.11-0.90 (m, 9H)

APCI-MS (m/z); 567 [M+H]<sup>+</sup>

(工程 2)

実施例 110 の工程 3 に準じて、実施例 129 の工程 1 にて得られる N-(2-ジエチルアミノエチル)-2-[3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル]-N-(2-メトキシエチル)アセタミド(0.43 g, 0.77 mmol)から、ギ酸アンモニウム(0.19 g, 3.1 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(16 mg, 0.023 mmol)および 1, 4-ジオキサン(2.5 mL)を用いて、化合物 130 (0.20g, 53%)を得た。

融点 205-208°C

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 270 MHz) δ (ppm): 7.78 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.33 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 3.62-3.43 (m, 6H), 3.35 (s, 3H), 3.18-3.10 (m, 6H), 2.56 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.22 (t, J = 7.3 Hz, 6H), 1.08 (t, J = 7.6 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 487 [M+H]<sup>+</sup>

元素分析 (C<sub>27</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> · 2.0H<sub>2</sub>O) として

実測値 (%) C:61.86, H:7.80, N:5.12

計算値 (%) C:62.05, H:8.10, N:5.36

実施例 130: 2-[2-(3, 4-ジメトキシベンゾイル)-6-エチル-3, 5-ジヒドロキシフェニル]-1-(4-モルホリノピペリジノ)エタノン(化合物 131)の合成

(工程 1)

実施例 110 の工程 2 に準じて、実施例 111 の工程 1 にて得られた 3, 5-ジアリルオキシ-2-(3, 4-ジメトキシベンゾイル)-6-エチルフェニル酢酸(0.24 g, 0.54 mmol)から、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩(0.16 g, 0.81 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物(0.13 g, 0.81 mmol)、4-モルホリノピペリジン(0.92 g, 5.4 mmol)および N,N-ジメチルホルムアミド(3.0 mL)を用いて、2-[3, 5-ジアリルオキシ-2-(3, 4-ジメトキシベンゾイル)-6-エチルフェニル]-1-(4-モルホリノピペリジノ)エタノン(0.30 g, 94%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 270 MHz) δ (ppm): 7.44 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 1.9, 8.6 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.11 (m, 1H), 5.71 (m, 1H), 5.46 (m, 1H), 5.28 (m, 1H), 5.07-4.99 (m, 2H), 4.64-4.61 (m,



2H), 4.42-4.40 (m, 2H), 4.28 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.87, (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.75-3.57 (m, 6H), 2.92 (m, 1H), 2.73-2.33 (m, 8H), 1.80-1.64 (m, 2H), 1.18 (m, 1H), 1.09 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 0.88 (m, 1H)

APCI-MS ( $m/z$ ); 593  $[M+H]^+$

(工程 2)

実施例 110 の工程 3 に準じて、実施例 130 の工程 1 にて得られた 2-[3, 5-ジアリルオキシ-2-(3, 4-ジメトキシベンゾイル)-6-エチルフェニル]-1-(4-モルホリノピペリジノ)エタノン(0.29 g, 0.48 mmol)から、ギ酸アンモニウム(0.12 g, 1.9 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(11 mg, 0.016 mmol)および 1, 4-ジオキサン(3.0 mL)を用いて、化合物 131 (0.18g, 74%)を得た。

融点 263-266°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.45 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 7.38 (dd,  $J = 1.9, 8.6$  Hz, 1H), 6.93 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.28 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.84, (s, 3H), 3.92-3.84 (m, 1H), 3.66-3.51 (m, 6H), 2.89 (t,  $J = 12.7$  Hz, 1H), 2.65-2.32 (m, 8H), 1.78-1.64 (m, 2H), 1.12 (m, 1H), 1.07 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 0.91 (m, 1H)

APCI-MS ( $m/z$ ); 513  $[M+H]^+$

元素分析 ( $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_7 \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$ ) として

実測値 (%) C:65.31, H:7.18, N:5.38

計算値 (%) C:65.38, H:7.09, N:5.45

実施例 131: 2-[2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル]-1-(4-モルホリノピペリジノ)エタノン (化合物 132) の合成

(工程 1)

実施例 110 の工程 2 に準じて、実施例 110 の工程 1 にて得られた 3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸(0.24 g, 0.59 mmol)から、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩(0.17g, 0.89 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物(0.14 g, 0.89 mmol)、4-モルホリノピペリジン(1.0 g, 5.8 mmol)および N, N-ジメチルホルムアミド(3.0 mL)を用いて、2-[3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル]-1-(4-モルホリノピペリジノ)エタノン(0.14 g, 43%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.73 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 6.92 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 6.59 (s, 1H), 6.11 (m, 1H), 5.69 (m, 1H), 5.46 (m, 1H), 5.28 (m, 1H), 5.04-4.96 (m, 2H), 4.64-4.61 (m, 2H), 4.41-4.38 (m, 2H), 4.26 (m, 1H), 3.93 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.76-3.59 (m, 6H), 2.94 (m, 1H), 2.69-2.33 (m, 8H), 1.82-1.66 (m, 2H), 1.24 (m, 1H), 1.10 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 0.97 (m, 1H)

APCI-MS ( $m/z$ ); 563  $[\text{M}+\text{H}]^+$

## (工程 2)

実施例 110 の工程 3 に準じて、実施例 131 の工程 1 にて得られた 2-[3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル]-1-(4-モルホリノピペリジノ)エタノン(0.14, 0.26 mmol) から、ギ酸アンモニウム(0.065 g, 1.0 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(5.4 mg, 0.0077 mmol)および 1, 4-ジオキサン(2.0 mL)を用いて、化合物 132 (82 mg, 66%)を得た。

融点 242-244°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.77 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.91 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.31 (s, 1H), 4.27 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.70-3.53 (m, 6H), 2.91 (t,  $J = 12.7$  Hz, 1H), 2.63-2.32 (m, 8H), 1.82-1.67 (m, 2H), 1.20 (m, 1H), 1.07 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 0.98 (m, 1H)

APCI-MS ( $m/z$ ); 483  $[\text{M}+\text{H}]^+$

元素分析 ( $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot 0.4\text{H}_2\text{O}$ ) として

実測値 (%) C:66.22, H:7.12, N:5.63

計算値 (%) C:66.21, H:7.16, N:5.72

実施例 132 : 2-[2-(4-エトキシベンゾイル)-6-エチル-3, 5-ジヒドロキシフェニル]-N-(2-メトキシエチル)-N-(2-モルホリノエチル)アセタミド (化合物 133) の合成

## (工程 1)

実施例 10 の工程 2 に準じて、実施例 120 の工程 2 にて得られた 3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6-(4-エトキシベンゾイル)フェニル酢酸(340 mg, 0.80 mmol)から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物(190 mg, 1.2 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩(230 mg, 1.2 mmol)、N-メチルモルホリン(0.27 mL, 2.6 mmol)、参考例 5 で得られる N-(2-メトキシエチル)-2-モルホリノエチルアミン(300 mg, 1.6 mmol)および N, N-ジメチルホルムア

ミド(8 mL)を用いて、2-[3, 5-ジアリルオキシ-2-(4-エトキシベンゾイル)-6-エチルフェニル]-N-(2-メトキシエチル)-N-(2-モルホリノエチル)アセタミドを得た。

実施例7の工程1に準じて、上記にて得られた2-[3, 5-ジアリルオキシ-2-(4-エトキシベンゾイル)-6-エチルフェニル]-N-(2-メトキシエチル)-N-(2-モルホリノエチル)アセタミドから、ギ酸アンモニウム(260 mg, 4.1 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(50 mg, 0.072 mmol)および1, 4-ジオキサン(8 mL)を用いて、化合物133(190 mg, 47%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.78-7.74 (m, 2H), 6.90-6.86 (m, 2H), 6.32 (m, 1H), 4.08 (q,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 3.67-3.58 (m, 7H), 3.45-3.42 (m, 4H), 3.35-3.27 (m, 4H), 3.18-3.13 (m, 2H), 2.54-2.40 (m, 7H), 2.21 (m, 1H), 1.37 (m, 3H), 1.08 (m, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ): 515  $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例133: 2-[2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-イソプロポキシベンゾイル)フェニル]-N-(2-メトキシエチル)-N-(2-モルホリノエチル)アセタミド(化合物134)の合成

(工程1)

実施例10の工程2に準じて、実施例122の工程2にて得られる3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6-(4-イソプロポキシベンゾイル)フェニル酢酸(350 mg, 0.80 mmol)から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物(190 mg, 1.2 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩(230 mg, 1.2 mmol)、N-メチルモルホリン(0.27 mL, 2.6 mmol)、参考例5で得られるN-(2-メトキシエチル)-2-モルホリノエチルアミン(300 mg, 1.6 mmol)およびN, N-ジメチルホルムアミド(8 mL)を用いて、2-[3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6-(4-イソプロポキシベンゾイル)フェニル]-N-(2-メトキシエチル)-N-(2-モルホリノエチル)アセタミドを得た。

実施例7の工程1に準じて、上記にて得られた2-[3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6-(4-イソプロポキシベンゾイル)フェニル]-N-(2-メトキシエチル)-N-(2-モルホリノエチル)アセタミドから、ギ酸アンモニウム(260 mg, 4.1 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(50 mg, 0.072 mmol)および1, 4-ジオキサン(8 mL)を用いて、化合物134(230 mg, 55%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.76-7.74 (m, 2H), 6.89-6.84 (m, 2H), 6.30 (m, 1H), 4.68 (m, 1H), 3.70-3.55 (m, 6H), 3.43-3.39 (m, 3H), 3.30-3.24 (m, 4H), 3.19-3.15 (m, 2H), 2.57-2.48 (m, 2H), 2.42-2.27 (m,

5H), 2.04 (m, 1H), 1.37 (m, 6H), 1.08 (m, 3H)

APCI-MS (m/z); 529 [M+H]<sup>+</sup>

実施例 134: 2-[2-ブロモ-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル]-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-(2-メトキシエチル)アセタミド(化合物 135)の合成

(工程 1)

実施例 88 の工程 1 に準じて、3, 5-ジヒドロフェニル酢酸メチル(2.0 g, 11 mmol)から、4-メトキシ安息香酸(2.0 g, 13 mmol)および三フッ化ホウ素ジエチルエーテル(40 mL)を用いて、3, 5-ジヒドロキシ-2-(4-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸メチル(2.9 g, 82%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm): 7.69-7.64 (m, 2H), 6.90-6.87 (m, 2H), 6.32 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.36 (s, 2H)

APCI-MS (m/z); 315 [M-H]<sup>-</sup>

(工程 2)

実施例 134 の工程 1 にて得られた 3, 5-ジヒドロキシ-2-(4-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸メチル(2.8 g, 8.9 mmol)をジクロロメタン(50 mL)に溶解し、氷冷下で攪拌しながら、得られた溶液にジイソプロピルエチルアミン(4.5 mL, 26 mmol)およびクロロメチルメチルエーテル(2.0 mL, 26 mmol)を順次滴下した。反応液を室温で 2 時間攪拌した後、反応液に水を加えて分液し、水槽をクロロホルムで抽出した。有機層を合わせて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=1/9~1/2)にて精製し、3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-(4-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸メチル(3.0 g, 83%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CCl<sub>4</sub>, 300 MHz) δ (ppm): 7.82-7.79 (m, 2H), 6.91-6.88 (m, 2H), 6.80 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.54 (s, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.24 (s, 3H)

APCI-MS (m/z); 405 [M+H]<sup>+</sup>

(工程 3)

実施例 134 の工程 2 にて得られた 3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-(4-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸メチル(490 mg, 1.2 mmol)を N, N-ジメチルホルムアミド(10 mL)に溶解し、N-ブromoコハク酸イミド(220 mg, 1.2 mmol)を加えて室温で 3 時間攪拌した。反応混合物に水を加えて分液し、水槽を酢酸エチルで抽出した。有機層をあわせて無水硫酸ナ

トリウムで乾燥した後、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=1/4~1/1)にて精製し、3,5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ブロモ-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸メチル(520 mg, 89%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.82-7.79 (m, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.91-6.88 (m, 2H), 5.29 (s, 2H), 4.99 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.74 (s, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.24 (s, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ); 483, 485  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### (工程 4)

実施例 10 の工程 1 に準じて、実施例 134 の工程 3 にて得られた 3,5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ブロモ-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸メチル(520 mg, 1.1 mmol)から、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液(5 mL)およびアセトニトリル(5 mL)を用いて、3,5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ブロモ-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸を得た。

実施例 10 の工程 2 に準じて、上記にて得られる 3,5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ブロモ-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物(240 mg, 1.6 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩(300 mg, 1.6 mmol)、参考例 1 で得られる 2-(2-メトキシエチルアミノ)エタノール(250 mg, 2.1 mmol)および N,N-ジメチルホルムアミド(10 mL)を用いて、2-[3,5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ブロモ-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル]-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-(2-メトキシエチル)アセタミド(310 mg, 2 工程で 51%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.87-7.84 (m, 2H), 6.99 (s, 0.5H), 6.98 (s, 0.5H), 6.91-6.88 (m, 2H), 5.29 (s, 2H), 4.98 (s, 1H), 4.97 (s, 1H), 3.86-3.81 (m, 7H), 3.76-3.60 (m, 2H), 3.54-3.87 (m, 7H), 3.28-3.21 (m, 6H)

APCI-MS ( $m/z$ ); 570, 572  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### (工程 5)

実施例 59 の工程 2 に準じて、実施例 134 の工程 4 にて得られた 2-[3,5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ブロモ-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル]-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-(2-メトキシエチル)アセタミド(280 mg, 0.49 mmol)から、4 mol/L 塩化水素の 1,4-ジオキサン溶液(2 mL)およびメタノール(3 mL)を用いて、化合物 135 (180 mg, 47%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.81-7.78 (m, 2H), 6.95-6.90 (m, 2H), 6.45 (s, 1H), 3.85-3.84 (m, 5H), 3.61 (t,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 3.53 (t,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 3.47-3.42 (m, 3H), 3.39-3.28 (m, 3.5H), 3.25-3.21 (m, 2.5H)

APCI-MS ( $m/z$ ): 482, 484  $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 135: 2-[2-アセチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル]-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-(2-メトキシエチル)アセタミド (化合物 136) の合成

#### (工程 1)

実施例 134 の工程 2 にて得られた 3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-(4-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸メチル(0.75 g, 1.9 mmol)をジクロロメタン(20 mL)に溶解した。得られた溶液を $-30^\circ\text{C}$ に冷却し、アルゴン雰囲気下、ヨウ素(0.47 g, 1.9 mmol)および[ビス(トリフルオロアセトキシ)ヨード]ベンゼン(0.8 g, 1.9 mmol)を順次加えて 2 時間攪拌した。反応液に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて、室温に昇温しながら、さらに 1 時間攪拌した。反応液に水を加えて分液し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層をあわせて無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=1/4~1/2)にて精製し、3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ヨード-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸メチル(0.95 g, 96%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.83-7.80 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.92-6.88 (m, 2H), 5.29 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.80 (s, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.24 (s, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ): 531  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### (工程 2)

実施例 10 の工程 1 に準じて、実施例 135 の工程 1 にて得られた 3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ヨード-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸メチル(0.94 g, 1.8 mmol)から、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液(5 mL)およびアセトニトリル(5 mL)を用いて、3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ヨード-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸を得た。

実施例 10 の工程 2 に準じて、上記にて得られる 3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ヨード-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物(0.41 g, 2.7 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩(0.51 g, 2.7 mmol)、参考例 1 で得られる 2-(2-メトキシエチルアミノ)エタ

ノール(0.42 g, 3.5 mmol)およびN, N-ジメチルホルムアミド(15 mL)を用いて、2-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ヨード-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル]-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-(2-メトキシエチル)アセタミド(0.79 g, 2工程で72%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.87-7.84 (m, 2H), 6.91-6.87 (m, 3H), 5.27 (s, 2H), 4.98 (s, 1H), 4.97 (s, 1H), 3.93-3.84 (m, 8H), 3.54-3.37 (m, 9H), 3.30-3.21 (m, 6H)

APCI-MS (m/z); 618  $[\text{M}+\text{H}]^+$

### (工程3)

実施例135の工程2にて得られた2-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ヨード-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル]-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-(2-メトキシエチル)アセタミド(0.56 g, 0.91 mmol)をトルエン(10 mL)に溶解し、アルゴン雰囲気下、トリブチルエトキシビニルシズ(0.46 mL, 1.4 mmol)およびビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(0.05 g, 0.071 mmol)を順次加えた。反応混合物を加熱還流下で3時間攪拌した後、室温まで冷却し、飽和フッ化アンモニウム水溶液を加えて、さらに室温で6時間攪拌した。反応混合物をセライトを通して濾過し、得られた濾液を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で濃縮した。得られた残渣をテトラヒドロフラン(10 mL)に溶解し、氷冷下で攪拌しながら、得られた溶液に1 mol/L 塩酸を加えて室温で1時間攪拌した。反応液を氷冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、分液した。水層を酢酸エチルで抽出し、有機層をあわせて無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル(20 mL)に溶解し、活性炭(400 mg)を加えて15時間室温で攪拌した。反応混合物をセライトを通して濾過し、得られた濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/メタノール=10/0~9/1)にて精製し、2-[2-アセチル-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル]-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-(2-メトキシエチル)アセタミド(0.25 g, 51%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.85-7.81 (m, 2H), 6.94-6.88 (m, 3H), 5.25 (s, 2H), 5.02 (s, 1H), 5.01 (s, 1H), 3.85-3.84 (m, 4H), 3.69-3.37 (m, 12H), 3.30-3.21 (m, 6H), 2.59 (s, 1.5H), 2.58 (s, 1.5H)

APCI-MS (m/z); 534  $[\text{M}+\text{H}]^+$

### (工程4)

実施例59の工程2に準じて、実施例135の工程3にて得られた2-[2-アセチル-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル]-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-(2-メト

キシエチル) アセタミド(250 mg, 0.46 mmol)から、4 mol/L 塩化水素の 1, 4-ジオキサン溶液(4 mL)およびメタノール(8 mL)を用いて、化合物 136 (30 mg, 13%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz) δ (ppm): 7.80-7.77 (m, 2H), 6.95-6.92 (m, 2H), 6.38 (s, 1H), 3.85 (s, 1.5H), 3.84 (s, 1.5H), 3.74 (m, 2H), 3.55-3.36 (m, 4H), 3.35-3.28 (m, 3.5H), 3.18-3.13 (m, 3.5H), 2.52 (s, 1.5H), 2.51 (s, 1.5H)

APCI-MS (m/z); 446 [M+H]<sup>+</sup>

実施例 136: 2- { 2- [ 3, 4-ビス (2-メトキシエトキシ) ベンゾイル ] - 6-エチル-3, 5-ジヒドロキシフェニル } -N-ビス (2-ヒドロキシエチル) アセタミド (化合物 137) の合成

#### (工程 1)

実施例 101 の工程 1 に準じて、3, 4-ジヒドロキシ安息香酸エチル (2.0 g, 11 mmol) から、2-ブロモエチルメチルエーテル (2.6 mL, 28 mmol)、炭酸カリウム (4.5 g, 33 mmol)、ヨウ化ナトリウム (0.5 g, 3.4 mmol) および N, N-ジメチルホルムアミド (50 mL) を用いて、3, 4-ビス (2-メトキシエトキシ) 安息香酸エチル (3.0 g, 95%) を得た。

実施例 10 の工程 1 に準じて、上記にて得られた 3, 4-ビス (2-メトキシエトキシ) 安息香酸エチル (3.0 g, 11 mmol) から、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (10 mL) およびアセトニトリル (20 mL) を用いて、3, 4-ビス (2-メトキシエトキシ) 安息香酸 (2.0 g, 69%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz) δ (ppm): 7.65 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.22-4.15 (m, 4H), 3.78-3.74 (m, 4H), 3.48 (s, 3H), 3.42 (s, 3H)

APCI-MS (m/z); 269 [M-H]<sup>-</sup>

#### (工程 2)

実施例 5 の工程 4 に準じて、実施例 5 の工程 3 にて得られる 3, 5-ジアリルオキシ-2-エチルフェニル酢酸メチル (1.3 g, 4.4 mmol) から、実施例 136 の工程 1 にて得られた 3, 4-ビス (2-メトキシエトキシ) 安息香酸 (1.3 g, 4.8 mmol)、無水トリフルオロ酢酸 (0.68 mL, 4.8 mmol) およびトリフルオロ酢酸 (25 mL) を用いて、3, 5-ジアリルオキシ-2- [ 3, 4-ビス (2-メトキシエトキシ) ベンゾイル ] -6-エチルフェニル酢酸メチル (0.48 g, 20%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz) δ (ppm): 7.52 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.08 (m, 1H),



5.69 (m, 1H), 5.45 (m, 1H), 5.30 (m, 1H), 5.06-4.99 (m, 2H), 4.50 (m, 2H), 4.28 (m, 2H), 4.26-4.16 (m, 4H), 3.83-3.75 (m, 4H), 3.62 (s, 2H), 3.45 (s, 9H), 2.65 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.09 (t, J = 7.5 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z): 543 [M+H]<sup>+</sup>

(工程 3)

実施例 10 の工程 1 に準じて、実施例 136 の工程 2 にて得られた 3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6-[3, 4-ビス(2-メトキシエトキシ)ベンゾイル]フェニル酢酸メチル(0.48 g, 0.89 mmol)から、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液(5 mL)およびアセトニトリル(10 mL)を用いて、3, 5-ジアリルオキシ-2-[3, 4-ビス(2-メトキシエトキシ)ベンゾイル]-6-エチルフェニル酢酸(0.46 g, 95%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz) δ (ppm): 7.52 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.08 (m, 1H), 5.69 (m, 1H), 5.45 (m, 1H), 5.30 (m, 1H), 5.06-4.99 (m, 2H), 4.50 (m, 2H), 4.28 (m, 2H), 4.26-4.16 (m, 4H), 3.83-3.75 (m, 4H), 3.62 (s, 2H), 3.45 (s, 6H), 2.65 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.09 (t, J = 7.5 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z): 543 [M+H]<sup>+</sup>

(工程 4)

実施例 10 の工程 2 に準じて、実施例 136 の工程 3 にて得られた 3, 5-ジアリルオキシ-2-[3, 4-ビス(2-メトキシエトキシ)ベンゾイル]-6-エチルフェニル酢酸(220 mg, 0.41 mmol)から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物(110 mg, 0.69 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩(130 mg, 0.68 mmol)、ジエタノールアミン(100 mg, 0.95 mmol)およびN, N-ジメチルホルムアミド(5 mL)を用いて2-{3, 5-ジアリルオキシ-2-[3, 4-ビス(2-メトキシエトキシ)ベンゾイル]-6-エチルフェニル}-N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アセタミドを得た。

実施例 7 の工程 1 に準じて、上記にて得られた2-{3, 5-ジアリルオキシ-2-[3, 4-ビス(2-メトキシエトキシ)ベンゾイル]-6-エチルフェニル}-N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アセタミドから、ギ酸アンモニウム(140 mg, 2.2 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(30 mg, 0.043 mmol)および1, 4-ジオキサソ(5 mL)を用いて、化合物 137(120 mg, 55%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz) δ (ppm): 7.46 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.21-4.13 (m, 4H), 3.77-3.72 (m, 4H), 3.68 (s, 2H), 3.59 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.44-3.39

(m, 10H), 3.37-3.27 (m, 2H), 2.54 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.07 (t, J = 7.5 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 536 [M+H]<sup>+</sup>

実施例 137: 2- {2- [3, 4-ビス (2-メトキシエトキシ) ベンゾイル] -3, 5-ジヒドロキシ-6-エチルフェニル} -N- (2-ヒドロキシエチル) -N- (2-メトキシエチル) アセタミド (化合物 138) の合成

(工程 1)

実施例 10 の工程 2 に準じて、実施例 136 の工程 3 にて得られた 3, 5-ジアリルオキシ-2- [3, 4-ビス (2-メトキシエトキシ) ベンゾイル] -6-エチルフェニル酢酸 (220 mg, 0.41 mmol) から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物 (110 mg, 0.69 mmol)、1- (3-ジメチルアミノプロピル) -3-エチルカルボジイミド・塩酸塩 (130 mg, 0.68 mmol)、参考例 1 で得られる 2- (2-メトキシエチルアミノ) エタノール (120 mg, 1.0 mmol) および N, N-ジメチルホルムアミド (5 mL) を用いて、2- {3, 5-ジアリルオキシ-2- [3, 4-ビス (2-メトキシエトキシ) ベンゾイル] -6-エチルフェニル} -N- (2-ヒドロキシエチル) -N- (2-メトキシエチル) アセタミドを得た。

実施例 7 の工程 1 に準じて、上記にて得られた 2- {3, 5-ジアリルオキシ-2- [3, 4-ビス (2-メトキシエトキシ) ベンゾイル] -6-エチルフェニル} -N- (2-ヒドロキシエチル) -N- (2-メトキシエチル) アセタミドから、ギ酸アンモニウム (140 mg, 2.2 mmol)、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) ジクロリド (30 mg, 0.043 mmol) および 1, 4-ジオキササン (5 mL) を用いて、化合物 138 (120 mg, 53%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz) δ (ppm): 7.46 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 6.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.21-4.13 (m, 4H), 3.77-3.68 (m, 6H), 3.58 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.41-3.38 (m, 9H), 3.35-3.28 (m, 3.5H), 3.15-3.12 (m, 2.5H), 2.53 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.07 (t, J = 7.5 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 550 [M+H]<sup>+</sup>

実施例 138: 2- {2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6- [3-メトキシ-4- (2-モルホリノエトキシ) ベンゾイル] フェニル} -N, N-ビス (2-メトキシエチル) アセタミド・塩酸塩 (化合物 139) の合成

(工程 1)

実施例 124 の工程 3 にて得られた化合物 125 (110 mg, 0.19 mmol) をメタノール (1.0 mL) に溶解し、氷冷下で攪拌しながら、10% 塩化水素のメタノール溶液 (1.5 mL, 3.5 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 30 分間攪拌

した後、減圧下で濃縮した。残渣をエタノールを用いて結晶化し、化合物 139 (106 mg, 89%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 11.4 (brs, 1H), 9.40 (s, 1H), 9.12 (brs, 1H), 7.37 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.25 (dd,  $J = 8.4, 1.8$  Hz, 1H), 7.03 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.48 (brs, 2H), 3.95 (m, 2H), 3.82 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.51-3.48 (m, 6H), 3.43-3.30 (m, 4H), 3.23-3.15 (m, 7H), 3.07-3.04 (m, 5H), 2.35 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 0.97 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ); 575  $[\text{M}+\text{H}]^+$

元素分析 ( $\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_9 \cdot \text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ ) として

実測値 (%) C:58.26, H:7.13, N:4.41

計算値 (%) C:58.10, H:7.15, N:4.52

実施例 139: N-(2-ジメチルアミノエチル)-2-[2-エチル-3,5-ジヒドロキシ-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル]-N-(3-メトキシプロピル)アセタミド (化合物 140) の合成

実施例 110 の工程 2 に準じて、実施例 10 の工程 1 にて得られる 2-エチル-3,5-ジヒドロキシ-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸(0.10 g, 0.31 mmol)から、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩(0.090 g, 0.47 mol)、参考例 10 で得られる N-(3-メトキシプロピル)-N', N'-ジメチルエチレンジアミン(0.10 g, 0.62 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(0.072 g, 0.47 mmol)、N-メチルモルホリン(0.10 mL, 1.2 mmol)および N,N-ジメチルホルムアミド(1.0 mL)を用いて、化合物 140 (0.089 g, 61%)を得た。

融点 190-193°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.78 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 6.92 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 6.31 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 3.36-3.15 (m, 9H), 2.55 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 2.34 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.03 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.49 (m, 1H), 1.08 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ); 473  $[\text{M}+\text{H}]^+$

元素分析 ( $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ ) として

実測値 (%) C:65.70, H:7.71, N:5.91

計算値 (%) C:65.58, H:7.71, N:5.88

実施例 140: 2-[2-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-3,5-ジヒドロキシ-6-エチルフェニル]-N-(2-ジメチルアミノエチル)-

## N-(3-メトキシプロピル)アセタミド(化合物141)の合成

実施例10の工程1に準じて、実施例40の工程1にて得られる2-エチル-3,5-ジヒドロキシー-6-(3,4-ジメトキシベンゾイル)フェニル酢酸(0.11 g, 0.31 mmol)から、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩(0.17 g, 0.86 mmol)、参考例10で得られるN-(3-メトキシプロピル)-N',N'-ジメチルエチレンジアミン(0.18 g, 1.15 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(0.13 g, 0.86 mmol)、N-メチルモルホリン(0.10 mL, 1.2 mmol)およびN,N-ジメチルホルムアミド(2.0 mL)を用いて、化合物141(0.087g, 56%)を得た。

融点 189-191°C

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 270 MHz) δ (ppm): 7.39-7.46 (m, 2H), 6.96-6.92 (m, 1H), 6.32 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.34-3.14 (m, 9H), 2.55 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.32 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.00 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.49 (m, 1H), 1.07 (t, J = 7.3 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 503 [M+H]<sup>+</sup>

元素分析 (C<sub>27</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>) として

実測値 (%) C:64.24, H:7.76, N:5.70

計算値 (%) C:64.52, H:7.62, N:5.57

実施例141: N-(2-ジメチルアミノエチル)-2-[2-エチル-3,5-ジヒドロキシー-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル]-N-(2-メトキシエチル)アセタミド・塩酸塩(化合物142)の合成

実施例112にて得られた化合物113(0.6172g, 1.346mmol)をエタノール(11 mL)に溶解し、得られた溶液を4°Cに冷却した後、1.0 mol/L 塩化水素のエタノール溶液(1.5 mL)を加えて20分間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、化合物142を定量的に得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 270 MHz) δ (ppm): 7.80 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.34 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.66 (t, J = 5.4, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.54 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.44 (t, J = 4.3 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.25 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.90 (s, 6H), 2.57 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.08 (t, J = 7.3 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 459 [M+H]<sup>+</sup>

元素分析 (C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> · HCl · 0.9H<sub>2</sub>O · 0.1CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH) として

実測値 (%) C:58.29, H:7.42, N:5.84

計算値 (%) C:58.68, H:7.31, N:5.43

実施例 142: 2- {2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-[4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]フェニル}-N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アセタミド(化合物143)の合成

(工程1)

実施例88の工程1に準じて、実施例7の工程2にて得られる2-エチル-3, 5-ジヒドロキシフェニル酢酸メチル(3.1 g, 15 mmol)から、4-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド(3.1 g, 15 mmol)および三フッ化ホウ素ジエチルエーテル(20 mL)を用いて、2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-[4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]フェニル酢酸メチル(2.2g, 38%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.76 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.67 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 6.27 (s, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.44 (s, 2H), 2.54 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 1.06 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ): 381 [ $\text{M}^+\text{H}$ ]

(工程2)

実施例10の工程1に準じて、実施例142の工程1にて得られた2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-[4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]フェニル酢酸メチル(2.2 g, 5.6 mmol)から、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液(15 mL)およびテトラヒドロフラン(8 mL)を用いて2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-[4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]フェニル酢酸(2.0 g, 99%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.92 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.70 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 6.33 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.62 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 1.09 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ): 367 [ $\text{M}^+\text{H}$ ]

(工程3)

実施例10の工程2に準じて、実施例142の工程2にて得られた2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-[4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]フェニル酢酸(1.3 g, 3.5 mmol)から、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩(0.81 g, 4.2 mmol)、ジエタノールアミン(0.55 g, 5.2 mmol)およびN, N-ジメチルホルムアミド(5 mL)を用いて、化合物143(0.38g, 24%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.92 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.68 (d,  $J$

= 8.1 Hz, 2H), 6.30 (s, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.68 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.51 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.43 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.23 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.57 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.08 (t, J = 7.5 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 456 [M+H]<sup>+</sup>

実施例 1 4 3 : 2 - { 2 - エチル - 3 , 5 - ジヒドロキシ - 6 - [ 4 - ( トリフルオロメチル ) ベンゾイル ] フェニル } - N - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - N - ( 2 - メトキシエチル ) アセタミド ( 化合物 1 4 4 ) の合成

実施例 1 0 の工程 2 に準じて、実施例 1 4 2 の工程 2 にて得られる 2 - エチル - 3 , 5 - ジヒドロキシ - 6 - [ 4 - ( トリフルオロメチル ) ベンゾイル ] フェニル酢酸 ( 1.0 g, 2.7 mmol ) から、1 - ( 3 - ジメチルアミノプロピル ) - 3 - エチルカルボジイミド・塩酸塩 ( 0.63 g, 3.3 mmol )、参考例 1 で得られる 2 - ( 2 - メトキシエチルアミノ ) エタノール ( 0.49 g, 4.1 mmol ) および N , N - ジメチルホルムアミド ( 10 mL ) を用いて、化合物 1 4 4 ( 0.45 g, 36% ) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 270 MHz) δ (ppm): 7.91 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.29 (s, 1H), 3.85 (d, J = 3.0 Hz, 2H), 3.67-3.27 (m, 9H), 3.17-3.09 (m, 2H), 2.55 (m, 2H), 1.00 (t, J = 7.3 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 470 [M+H]<sup>+</sup>

実施例 1 4 4 : 2 - [ 2 - ( 3 , 4 - ジフルオロベンゾイル ) - 6 - エチル - 3 , 5 - ジヒドロキシフェニル ] - N , N - ビス ( 2 - ヒドロキシエチル ) アセタミド ( 化合物 1 4 5 ) の合成

( 工程 1 )

実施例 8 8 の工程 1 に準じて、実施例 7 の工程 1 にて得られる 2 - エチル - 3 , 5 - ジヒドロキシフェニル酢酸メチル ( 3.1 g, 15 mmol ) から、3 , 4 - ジフルオロベンゾイルクロリド ( 2.6 g, 15 mmol ) および三フッ化ホウ素ジエチルエーテル ( 20 mL ) を用いて、2 - ( 3 , 4 - ジフルオロベンゾイル ) - 6 - エチル - 3 , 5 - ジヒドロキシフェニル酢酸メチル ( 1.5 g, 28% ) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 270 MHz) δ (ppm): 7.79 (brs, 1H), 7.62-7.45 (m, 2H), 7.24 (m, 1H), 6.27 (brs, 1H), 6.19 (s, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.47 (s, 2H), 2.54 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.07 (t, J = 7.6 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 349 [M-H]<sup>-</sup>

( 工程 2 )

実施例 1 0 の工程 1 に準じて、実施例 1 4 4 の工程 1 にて得られた 2 - ( 3 , 4 - ジフルオロベンゾイル ) - 6 - エチル - 3 , 5 - ジヒドロキシフ

エニル酢酸メチル(1.4 g, 4.1 mmol)から、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液(10 mL)およびテトラヒドロフラン(6 mL)を用いて、2-(3, 4-ジフルオロベンゾイル)-6-エチル-3, 5-ジヒドロキシフェニル酢酸(1.1 g, 80%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.67-7.58 (m, 2H), 7.33-7.30 (m, 1H), 6.33 (s, 1H), 3.60 (s, 2H), 2.61 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 1.09 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ); 335  $[\text{M-H}]^-$

(工程 3)

実施例 10 の工程 2 に準じて、実施例 144 の工程 2 にて得られた 2-(3, 4-ジフルオロベンゾイル)-6-エチル-3, 5-ジヒドロキシフェニル酢酸(550 mg, 1.6 mmol)から、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩(380 mg, 2.0 mmol)、ジエタノールアミン(260 mg, 2.5 mmol)およびN, N-ジメチルホルムアミド(6 mL)を用いて、化合物 145 (370 mg, 54%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.68-7.61 (m, 2H), 7.31 (m, 1H), 6.31 (s, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.67 (t,  $J = 4.9$  Hz, 2H), 3.51 (t,  $J = 4.9$  Hz, 2H), 3.42 (t,  $J = 4.9$  Hz, 2H), 3.32 (t,  $J = 4.9$  Hz, 2H), 2.56 (q,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 1.07 (t,  $J = 6.7$  Hz, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ); 424  $[\text{M+H}]^+$

実施例 145 : 2-[2-(3, 4-ジフルオロベンゾイル)-6-エチル-3, 5-ジヒドロキシフェニル]-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-(2-メトキシエチル)アセタミド (化合物 146) の合成

実施例 10 の工程 2 に準じて、実施例 144 の工程 2 にて得られる 2-(3, 4-ジフルオロベンゾイル)-6-エチル-3, 5-ジヒドロキシフェニル酢酸(560 mg, 1.7 mmol)から、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩(380 mg, 2.0 mmol)、参考例 1 で得られる 2-(2-メトキシエチルアミノ)エタノール(300 mg, 2.5 mmol)およびN, N-ジメチルホルムアミド(6 mL)を用いて化合物 146 (460 mg, 64%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.69-7.60 (m, 2H), 7.29-7.26 (m, 1H), 6.31 (s, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.66 (t,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 3.57 (t,  $J = 4.3$  Hz, 1H), 3.51-3.17 (m, 9H), 2.55 (m, 2H), 1.00 (t,  $J = 9.7$  Hz, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ); 438  $[\text{M+H}]^+$

実施例 146 : 2-{2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-[3-メト

キシ-4-(2-ピペリジノエトキシ)ベンゾイル]フェニル}-N,N-ビス(2-メトキシエチル)アセタミド(化合物147)の合成

(工程1)

実施例101の工程1に準じて、実施例124の工程1にて得られる2-[3,5-ジアリルオキシ-2-エチル-6-(4-ヒドロキシ-3-メトキシベンゾイル)フェニル]-N,N-ビス(2-メトキシエチル)アセタミド(150 mg, 0.28 mmol)から、N-(2-クロロエチル)ピペリジン・塩酸塩(80 mg, 0.44 mmol)、炭酸カリウム(120 mg, 0.87 mmol)およびN,N-ジメチルホルムアミド(3 mL)を用いて、2-{3,5-ジアリルオキシ-2-エチル-6-[3-メトキシ-4-(2-ピペリジノエトキシ)ベンゾイル]フェニル}-N,N-ビス(2-メトキシエチル)アセタミド(175 mg, 97%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.52 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 7.38 (dd,  $J = 8.4, 1.9$  Hz, 1H), 6.80 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.40 (m, 1H), 6.05 (m, 1H), 5.65 (m, 1H), 5.45 (m, 1H), 5.25 (m, 1H), 5.07-5.00 (m, 2H), 4.55 (m, 2H), 4.36 (m, 2H), 4.18 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 3.47-3.39 (m, 4H), 3.35 (t,  $J = 5.5$  Hz, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.20-3.14 (m, 5H), 2.82 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.60 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 2.56-2.50 (m, 4H), 1.64-1.56 (m, 4H), 1.25 (m, 2H), 1.09 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ); 653 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$

(工程2)

実施例7の工程1に準じて、実施例146の工程1にて得られた2-{3,5-ジアリルオキシ-2-エチル-6-[3-メトキシ-4-(2-ピペリジノエトキシ)ベンゾイル]フェニル}-N,N-ビス(2-メトキシエチル)アセタミド(175 mg, 0.27 mmol)から、ギ酸アンモニウム(70 mg, 1.1 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(20 mg, 0.029 mmol)および1,4-ジオキサン(3 mL)を用いて、化合物147(1.5 g, 47%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.47 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 7.40 (dd,  $J = 8.6, 1.9$  Hz, 1H), 6.94 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 6.31 (m, 1H), 4.20 (t,  $J = 5.9$  Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 3.47-3.39 (m, 4H), 3.35 (t,  $J = 5.5$  Hz, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.20-3.14 (m, 5H), 2.82 (t,  $J = 5.5$  Hz, 2H), 2.59-2.48 (m, 6H), 1.66-1.58 (m, 4H), 1.48 (m, 2H), 1.07 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ); 573 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$

実施例147: 2-(2-エチル-3,5-ジヒドロキシ-6-{3-メトキシ-4-[2-(4-モルホリノピペリジノ)エトキシ]ベンゾイル}フ



フェニル) -N, N-ビス(2-メトキシエチル) アセタミド(化合物 148)の合成

(工程 1)

実施例 101 の工程 1 に準じて、実施例 124 の工程 1 にて得られる 2-[3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6-(4-ヒドロキシ-3-メトキシベンゾイル) フェニル] -N, N-ビス(2-メトキシエチル) アセタミド(50 mg, 0.092 mmol)から、1-ブロモ-2-クロロエタン(0.01 mL, 0.12 mmol)、炭酸カリウム(40 mg, 0.29 mmol)およびN, N-ジメチルホルムアミド(3 mL)を用いて、2-{3, 5-ジアリルオキシ-2-[4-(2-クロロエトキシ)-3-メトキシベンゾイル]-6-エチルフェニル}-N, N-ビス(2-メトキシエチル) アセタミド(46 mg, 83%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.54 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.40 (dd,  $J = 8.2, 2.0$  Hz, 1H), 6.80 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.08 (m, 1H), 5.68 (m, 1H), 5.45 (m, 1H), 5.28 (m, 1H), 5.07-5.00 (m, 2H), 4.55 (m, 2H), 4.36 (m, 2H), 4.28 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.85 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.47-3.40 (m, 4H), 3.34 (t,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.18 (t,  $J = 5.3$  Hz, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.59 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 1.09 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ); 604  $[\text{M}+\text{H}]^+$

(工程 2)

実施例 147 の工程 1 にて得られた 2-{3, 5-ジアリルオキシ-2-[4-(2-クロロエトキシ)-3-メトキシベンゾイル]-6-エチルフェニル}-N, N-ビス(2-メトキシエチル) アセタミド(45 mg, 0.075 mmol)をN, N-ジメチルホルムアミドに溶解し、得られた溶液に炭酸カリウム(35 mg, 0.25 mmol)、ヨウ化ナトリウム(10 mg, 0.067 mmol)および4-モルホリノピペリジン(20 mg, 0.12 mmol)を順次加えて 80°C で 8 時間攪拌した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール/クロロホルム=1/6)にて精製し、2-(3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6-{3-メトキシ-4-[2-(4-モルホリノピペリジノ) エトキシ] ベンゾイル}フェニル)-N, N-ビス(2-メトキシエチル) アセタミド(43 mg, 78%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.52 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 7.39 (dd,  $J = 8.6, 1.9$  Hz, 1H), 6.80 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.07 (m, 1H), 5.68 (m, 1H), 5.45 (m, 1H), 5.26 (m, 1H), 5.07-5.00 (m, 2H), 4.55 (m, 2H), 4.36 (m, 2H), 4.16 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.75-3.68 (m, 6H),

3.48-3.40 (m, 4H), 3.31 (t,  $J = 5.7$  Hz, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.18 (t,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.06-3.02 (m, 2H), 2.84 (t,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 2.64-2.53 (m, 6H), 2.25-2.09 (m, 3H), 1.83-1.79 (m, 4H), 1.58 (m, 2H), 1.09 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ); 738  $[M+H]^+$

### (工程 3)

実施例 7 の工程 1 に準じて、実施例 1 4 7 の工程 2 にて得られた 2- (3, 5-ジアルルオキシ-2-エチル-6- {3-メトキシ-4- [2- (4-モルホリノピペリジノ) エトキシ] ベンゾイル} フェニル) -N, N-ビス (2-メトキシエチル) アセタミド (40 mg, 0.054 mmol) から、ギ酸アンモニウム (15 mg, 0.24 mmol)、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) ジクロリド (5 mg, 0.0071 mmol) および 1, 4-ジオキサン (2 mL) を用いて、化合物 1 4 8 (29 mg, 81%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.47 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 7.41 (dd,  $J = 8.4, 1.9$  Hz, 1H), 6.94 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.19 (t,  $J = 5.7$  Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.70-3.67 (m, 6H), 3.47-3.40 (m, 4H), 3.31 (t,  $J = 5.7$  Hz, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.17-3.13 (m, 5H), 3.09 (brs, 2H), 2.82 (t,  $J = 5.7$  Hz, 2H), 2.57-2.48 (m, 6H), 2.21-2.14 (m, 3H), 1.90 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.09 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ); 658  $[M+H]^+$

実施例 1 4 8 : 2- {2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6- [3-メトキシ-4- (3-モルホリノプロポキシ) ベンゾイル] フェニル} -N, N-ビス (2-メトキシエチル) アセタミド (化合物 1 4 9) の合成

### (工程 1)

実施例 1 0 1 の工程 1 に準じて、実施例 1 2 4 の工程 1 にて得られる 2- [3, 5-ジアルルオキシ-2-エチル-6- (4-ヒドロキシ-3-メトキシベンゾイル) フェニル] -N, N-ビス (2-メトキシエチル) アセタミド (150 mg, 0.28 mmol) から、1-ブロモ-3-クロロプロパン (0.04 mL, 0.41 mmol)、炭酸カリウム (120 mg, 0.89 mmol) および N, N-ジメチルホルムアミド (3 mL) を用いて、2- {3, 5-ジアルルオキシ-2- [4- (3-クロロプロポキシ) -3-メトキシベンゾイル] -6-エチルフェニル} -N, N-ビス (2-メトキシエチル) アセタミド (170 mg, 99%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.53 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 7.40 (dd,  $J = 8.4, 1.9$  Hz, 1H), 6.80 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.07 (m, 1H), 5.69 (m, 1H), 5.45 (m, 1H), 5.28 (m, 1H), 5.07-5.00 (m, 2H), 4.55 (m, 2H), 4.36 (m, 2H), 4.19 (t,  $J = 5.9$  Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.75 (t,  $J = 6.2$  Hz,

2H), 3.72 (s, 2H), 3.47-3.37 (m, 4H), 3.33 (t,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.18 (t,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.59 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 2.29 (m, 2H), 1.09 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ): 618  $[M+H]^+$

## (工程 2)

実施例 1 4 7 の工程 2 に準じて、実施例 1 4 8 の工程 1 にて得られた 2- $\{3, 5$ -ジアリルオキシ-2-[4-(3-クロロプロポキシ)-3-メトキシベンゾイル]-6-エチルフェニル}-N, N-ビス(2-メトキシエチル)アセタミド(170 mg, 0.28 mmol)から、モルホリン(0.04 mL, 0.46 mmol)、炭酸カリウム(120 mg, 0.89 mmol)、ヨウ化ナトリウム(50 mg, 0.33 mmol)およびN, N-ジメチルホルムアミド(3 mL)を用いて、2- $\{3, 5$ -ジアリルオキシ-2-エチル-6-[3-メトキシ-4-(3-モルホリノプロポキシ)ベンゾイル]フェニル}-N, N-ビス(2-メトキシエチル)アセタミド(170 mg, 99%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.52 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.39 (dd,  $J = 7.6, 1.6$  Hz, 1H), 6.80 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.08 (m, 1H), 5.68 (m, 1H), 5.45 (m, 1H), 5.28 (m, 1H), 5.07-5.00 (m, 2H), 4.55 (m, 2H), 4.36 (m, 2H), 4.11 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.71-3.68 (m, 6H), 3.47-3.40 (m, 4H), 3.34 (t,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.18 (t,  $J = 5.3$  Hz, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.61 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 2.50 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 2.46-2.43 (m, 4H), 2.03 (m, 2H), 1.09 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ): 669  $[M+H]^+$

## (工程 3)

実施例 7 の工程 1 に準じて、実施例 1 4 8 の工程 2 にて得られた 2- $\{3, 5$ -ジアリルオキシ-2-エチル-6-[3-メトキシ-4-(3-モルホリノプロポキシ)ベンゾイル]フェニル}-N, N-ビス(2-メトキシエチル)アセタミド(120 mg, 0.18 mmol)から、ギ酸アンモニウム(50 mg, 0.79 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(5 mg, 0.0071 mmol)および1, 4-ジオキサン(2 mL)を用いて、化合物 1 4 9 (60 mg, 57%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.49 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 7.42 (dd,  $J = 8.4, 2.1$  Hz, 1H), 6.95 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.15 (t,  $J = 5.7$  Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.79 (m, 4H), 3.72 (s, 2H), 3.49-3.43 (m, 4H), 3.34 (t,  $J = 5.2$  Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.18-3.15 (m, 5H), 2.92-2.85 (m, 6H), 2.50 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 2.13 (m, 2H), 1.09 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ): 589  $[M+H]^+$

実施例 149: 2- (2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6- (3-メトキシ-4- [2- (4-メチルピペラジン-1-イル) -2-オキシエトキシ] ベンゾイル) フェニル) -N, N-ビス (2-メトキシエチル) アセタミド (化合物 150) の合成

(工程 1)

実施例 101 の工程 1 に準じて、実施例 124 の工程 1 にて得られる 2- [3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6- (4-ヒドロキシ-3-メトキシベンゾイル) フェニル] -N, N-ビス (2-メトキシエチル) アセタミド (50 mg, 0.092 mmol) から、クロロ酢酸メチル (0.015 mL, 0.17 mmol)、炭酸カリウム (50 mg, 0.036 mmol) および N, N-ジメチルホルムアミド (3 mL) を用いて、2- {3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6- [4- (メトキシカルボニルメトキシ) -3-メトキシベンゾイル] フェニル} -N, N-ビス (2-メトキシエチル) アセタミド (170 mg, 99%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm): 7.54 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.08 (m, 1H), 5.68 (m, 1H), 5.45 (m, 1H), 5.28 (m, 1H), 5.07-5.00 (m, 2H), 4.73 (s, 2H), 4.55 (m, 2H), 4.36 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 3.47-3.40 (m, 4H), 3.32 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.21 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.59 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.09 (t, J = 7.3 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z): 614 [M+H]<sup>+</sup>

(工程 2)

実施例 10 の工程 1 に準じて、実施例 149 の工程 1 にて得られた 2- {3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6- [4- (メトキシカルボニルメトキシ) -3-メトキシベンゾイル] フェニル} -N, N-ビス (2-メトキシエチル) アセタミド (52 mg, 0.085 mmol) から、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (1 mL) および テトラヒドロフラン (1 mL) を用いて、2- {3, 5-ジアリルオキシ-6- [4- (カルボキシメトキシ) -3-メトキシベンゾイル] -2-エチルフェニル} -N, N-ビス (2-メトキシエチル) アセタミドを得た。

実施例 10 の工程 2 に準じて、上記にて得られた 2- {3, 5-ジアリルオキシ-6- [4- (カルボキシメトキシ) -3-メトキシベンゾイル] -2-エチルフェニル} -N, N-ビス (2-メトキシエチル) アセタミド (450 mg, 1.0 mmol) から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物 (20 mg, 0.13 mmol)、1- (3-ジメチルアミノプロピル) -3-エチルカルボジイミド・塩酸塩 (25 mg, 0.13 mmol)、N-メチルピペリジン (0.02 mL, 0.19 mmol) および 塩化メチレン (1 mL) を用いて、2- (3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6- {3-メトキシ-4- [2- (4-メチルピペラジン-

1-イル) - 2-オキソエトキシ] ベンゾイル} フェニル) - N, N-ビス (2-メトキシエチル) アセタミド(52 mg, 2 工程で 90%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.53 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 7.38 (dd,  $J = 8.4, 2.1$  Hz, 1H), 6.82 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.05 (m, 1H), 5.68 (m, 1H), 5.45 (m, 2H), 5.28 (m, 1H), 5.07-5.00 (m, 2H), 4.76 (s, 2H), 4.55 (m, 2H), 4.36 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 3.68-3.52 (m, 4H), 3.47-3.40 (m, 4H), 3.34 (t,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.23 (t,  $J = 5.3$  Hz, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.59 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 2.40-2.35 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 1.09 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ); 682  $[\text{M}+\text{H}]^+$

(工程 3)

実施例 7 の工程 1 に準じて、実施例 149 の工程 2 にて得られた 2-(3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6-{3-メトキシ-4-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-オキソエトキシ] ベンゾイル} フェニル)-N, N-ビス (2-メトキシエチル) アセタミド(50 mg, 0.073 mmol) から、ギ酸アンモニウム(20 mg, 0.32 mmol)、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム(II)ジクロリド(5 mg, 0.0071 mmol)および 1, 4-ジオキサソ (2 mL)を用いて、化合物 150 (42 mg, 95%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.49 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.39 (dd,  $J = 8.7, 1.8$  Hz, 1H), 6.90 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.88 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.71-3.68 (m, 6H), 3.47-3.40 (m, 4H), 3.34 (t,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.23 (t,  $J = 5.3$  Hz, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.81-2.74 (m, 4H), 2.52-2.49 (m, 5H), 1.09 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ); 602  $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 150 : 2-[2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(3-チエニルカルボニル) フェニル]-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-(2-メトキシエチル) アセタミド (化合物 151) の合成

実施例 10 の工程 1 に準じて、実施例 73 の工程 3 にて得られる 2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(3-チエニルカルボニル) フェニル酢酸 (1.0 g, 3.3 mmol) から、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩(1.5 g, 7.8 mmol)、参考例 1 で得られる 2-(2-メトキシエチルアミノ) エタノール(1.6 g, 13 mmol)および N, N-ジメチルホルムアミド(7.0 mL)を用いて、化合物 151 (0.60 mg, 46%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.92 (m, 1H), 7.45 (dd,  $J = 1.1, 5.0$  Hz, 1H), 7.35 (m, 1H), 6.31 (s, 1H), 3.73 および 3.71 (s, 計 2H), 3.63-3.20 (m, 11H), 2.56-2.47 (m, 2H), 1.06 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 408 [M+H]<sup>+</sup>

元素分析 (C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>6</sub>S) として

実測値 (%) C:59.15, H:6.24, N:3.35

計算値 (%) C:58.95, H:6.18, N:3.44

実施例 151: 2-[2-エチルー6-(3-フリルカルボニル)-3,5-ジヒドロキシフェニル]-N,N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アセタミド(化合物152)の合成

(工程1)

実施例5の工程4に準じて、実施例5の工程3にて得られる3,5-ジアリルオキシ-2-エチルフェニル酢酸メチル(1.5 g, 5.0 mmol)から、3-フランカルボン酸(1.1 g, 10 mmol)、無水トリフルオロ酢酸(1.5 mL, 11 mmol)およびトリフルオロ酢酸(10 mL)を用いて、3,5-ジアリルオキシ-2-エチルー6-(3-フリルカルボニル)フェニル酢酸メチル(1.6 g, 80%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm): 7.72 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 6.79 (m, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.07 (m, 1H), 5.82 (m, 1H), 5.45 (m, 1H), 5.30 (m, 1H), 5.19-5.10 (m, 2H), 4.56 (m, 2H), 4.43 (m, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.53 (s, 3H), 2.63 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.08 (t, J = 7.5 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 385 [M+H]<sup>+</sup>

(工程2)

実施例7の工程1に準じて、実施例151の工程1にて得られた3,5-ジアリルオキシ-2-エチルー6-(3-フリルカルボニル)フェニル酢酸メチル(1.6 g, 4.1 mmol)から、ギ酸アンモニウム(1.3 g, 20 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(0.15 g, 0.21 mmol)および1,4-ジオキサン(25 mL)を用いて、2-エチルー6-(3-フリルカルボニル)-3,5-ジヒドロキシフェニル酢酸メチル(1.1 g, 91%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz) δ (ppm): 7.80 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 6.74 (m, 1H), 6.34 (s, 1H), 3.57 (s, 2H), 3.51 (s, 3H), 2.55 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.05 (t, J = 7.5 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 303 [M-H]<sup>-</sup>

(工程3)

実施例10の工程1に準じて、実施例151の工程2にて得られた2-エチルー6-(3-フリルカルボニル)-3,5-ジヒドロキシフェニル酢酸

メチル(1.0 g, 3.3 mmol)から、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液(10 mL)およびテトラヒドロフラン(20 mL)を用いて、2-エチル-6-(3-フリルカルボニル)-3,5-ジヒドロキシフェニル酢酸(1.0 g, 86 %)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 12.1 (brs, 1H), 9.49 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.69 (m, 1H), 6.69 (m, 1H), 6.37 (s, 1H), 3.37 (s, 2H), 2.55 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.05 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 289 [M-H] $^-$

(工程 4)

実施例 10 の工程 2 に準じて、実施例 151 の工程 3 にて得られた 2-エチル-6-(3-フリルカルボニル)-3,5-ジヒドロキシフェニル酢酸(130 mg, 0.45 mmol)から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物(140 mg, 0.91 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(170 mg, 0.90 mmol)、ジエタノールアミン(240 mg, 2.3 mmol)およびN,N-ジメチルホルムアミド(4 mL)を用いて、化合物 152 (26 mg, 15 %)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.82 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 6.75 (m, 1H), 6.32 (s, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.66 (t,  $J = 5.8$  Hz, 2H), 3.52-3.48 (m, 4H), 3.37 (t,  $J = 5.7$  Hz, 2H), 2.52 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.08 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 378 [M+H] $^+$

実施例 152 : 2-[2-エチル-6-(3-フリルカルボニル)-3,5-ジヒドロキシフェニル]-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-(2-メトキシエチル)アセタミド (化合物 153) の合成

実施例 10 の工程 2 に準じて、実施例 151 の工程 3 にて得られた 2-エチル-6-(3-フリルカルボニル)-3,5-ジヒドロキシフェニル酢酸(130 mg, 0.45 mmol)から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物(140 mg, 0.91 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(170 mg, 0.90 mmol)、参考例 1 で得られる 2-(2-メトキシエチルアミノ)エタノール(270 mg, 2.3 mmol)およびN,N-ジメチルホルムアミド(4 mL)を用いて、化合物 153 (34 mg, 19 %)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.82 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 6.75 (m, 1H), 6.32 (s, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.64 (t,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 3.56 (t,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 3.50-3.40 (m, 4H), 3.40-3.24 (m, 5H), 2.50 (m, 2H), 1.05 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 392 [M+H] $^+$

実施例 153 : 4-{2-[2-エチル-3,5-ジヒドロキシ-6-(3

ーチエニルカルボニル) フェニル] アセチル}ー1ー(2ーシアノフェニル) ピペラジニンー2ーオン (化合物 1 5 4) の合成

実施例 1 0 の工程 1 に準じて、実施例 7 3 の工程 3 にて得られた 2ーエチルー3, 5ージヒドロキシー6ー(3ーチエニルカルボニル) フェニル酢酸 (0.10 g, 0.33 mmol) から、1ーエチルー3ー(3ージメチルアミノプロピル) カルボジイミド (0.12 g, 0.76 mmol)、「テトラヘドロネターズ (Tetrahydron Lett.)」, 1998 年, 第 39 号, p.7459-7462 に記載の方法に準じて得られた 1ー(2ーシアノフェニル) ピペラジニンー2ーオン・塩酸塩 (0.17 g, 1.5 mmol)、および N, Nージメチルホルムアミド (1.0 mL) を用いて、化合物 1 5 4 (67 mg, 42%) を得た。

融点 239-242°C

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 270 MHz) δ (ppm): 7.92-7.40 (m, 7H), 6.35 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.11 (s, 1H), 3.91-3.63 (m, 6H), 2.61 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.10 (t, J = 7.3 Hz, 3H)

ESI-MS (m/z): 490 [M+H]<sup>+</sup>

元素分析 (C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S · 0.3H<sub>2</sub>O) として

実測値 (%) C:63.02, H:4.73, N:8.38

計算値 (%) C:63.09, H:4.81, N:8.49

実施例 1 5 4 : 2ー[2ーエチルー3, 5ージヒドロキシー6ー(3ーチエニルカルボニル) フェニル]ー1ー[4ー(ヒドロキシメチル) ピペリジノ] エタノン (化合物 1 5 5) の合成

実施例 1 0 の工程 1 に準じて、実施例 7 3 の工程 3 にて得られる 2ーエチルー3, 5ージヒドロキシー6ー(3ーチエニルカルボニル) フェニル酢酸 (0.11 g, 0.36 mmol) から、1ーエチルー3ー(3ージメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (0.16 g, 0.76 mmol)、4ーピペリジンメタノール (0.17 g, 1.4 mmol)、1ーヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物 (0.14 g, 0.89 mmol) および N, Nージメチルホルムアミド (1.0 mL) を用いて、化合物 1 5 5 (44 mg, 30%) を得た。

融点 142-145°C

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 270 MHz) δ (ppm): 7.90 (dd, J = 1.3, 3.0 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 1.3, 5.1 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 3.0, 5.1 Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.29 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.68 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 3.58 (d, J = 16.6 Hz, 2H), 3.33 (s, 2H), 2.98-2.88 (m, 1H), 2.62-2.38 (m, 3H), 1.77-1.55 (m, 3H), 1.07 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.01 (m, 1H), 0.76 (m, 1H)



APCI-MS (m/z); 404 [M+H]<sup>+</sup>

元素分析 (C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>5</sub>S · 0.2H<sub>2</sub>O) として

実測値 (%) C:62.03, H:6.39, N:3.44

計算値 (%) C:61.96, H:6.29, N:3.44

実施例 155 : 2-[2-エチル-6-(3-フリルカルボニル)-3,5-ジヒドロキシフェニル]-N,N-ビス(2-メトキシエチル)アセタミド (化合物 156) の合成

(工程 1)

実施例 10 の工程 2 に準じて、実施例 151 の工程 3 にて得られた 2-エチル-6-(3-フリルカルボニル)-3,5-ジヒドロキシフェニル酢酸 (170 mg, 0.58 mmol) から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物 (130 mg, 0.85 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (165 mg, 0.86 mmol)、ビス(2-メトキシエチル)アミン (170 mg, 1.4 mmol) および N,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) を用いて、化合物 156 (93 mg, 40 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz) δ (ppm): 7.79 (dd, J = 1.4, 0.81 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 2.2, 1.4 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 2.2, 0.81 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.53-3.42 (m, 4H), 3.37 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.36-3.30 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.46 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.02 (t, J = 7.5 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 406 [M+H]<sup>+</sup>

実施例 156 : 2-[2-(1,3-ベンゾジオキサール-5-イル)-6-エチル-3,5-ジヒドロキシフェニル]-N,N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アセタミド (化合物 157) の合成

(工程 1)

実施例 5 の工程 4 に準じて、実施例 5 の工程 3 にて得られる 3,5-ジアリルオキシ-2-エチルフェニル酢酸メチル (0.61 g, 2.1 mmol) から、ピペロニル酸 (0.70 g, 4.2 mmol)、無水トリフルオロ酢酸 (0.60 mL, 4.3 mmol) およびトリフルオロ酢酸 (10 mL) を用いて、3,5-ジアリルオキシ-2-(1,3-ベンゾジオキサール-5-イル)-6-エチルフェニル酢酸メチル (0.85 g, 91 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm): 7.38-7.33 (m, 2H), 6.77 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.07 (m, 1H), 6.01 (s, 2H), 5.60 (m, 1H), 5.47 (m, 1H), 5.30 (m, 1H), 5.09-5.03 (m, 2H), 4.57 (m, 2H), 4.38 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.48 (s, 3H), 2.64 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.09 (t, J = 7.5 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 439 [M+H]<sup>+</sup>

## (工程 2)

実施例 7 の工程 1 に準じて、実施例 1 5 6 の工程 1 にて得られた 3, 5-ジアリルオキシ-2-(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)-6-エチルフェニル酢酸メチル(0.85 g, 1.9 mmol)から、ギ酸アンモニウム(0.6 g, 9.5 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(0.06 g, 0.086 mmol)および 1, 4-ジオキサン(15 mL)を用いて、2-(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)-6-エチル-3, 5-ジヒドロキシフェニル酢酸メチル(0.68 g, 98 %)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDOD<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm): 7.33 (dd, J = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.02 (s, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.46 (s, 3H), 2.57 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.08 (t, J = 7.5 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 357 [M-H]<sup>-</sup>

## (工程 3)

実施例 1 0 の工程 1 に準じて、実施例 1 5 6 の工程 2 にて得られた 2-(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)-6-エチル-3, 5-ジヒドロキシフェニル酢酸メチル(0.68 g, 1.9 mmol)から、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液(10 mL)およびテトラヒドロフラン(10 mL)を用いて、2-(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)-6-エチル-3, 5-ジヒドロキシフェニル酢酸(0.49 g, 73 %)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz) δ (ppm): 7.38 (dd, J = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.02 (s, 2H), 3.50 (s, 2H), 2.57 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.08 (t, J = 7.5 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 343 [M-H]<sup>-</sup>

## (工程 4)

実施例 1 0 の工程 2 に準じて、実施例 1 5 6 の工程 3 にて得られた 2-(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)-6-エチル-3, 5-ジヒドロキシフェニル酢酸(120 mg, 0.35 mmol)から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物(80 mg, 0.52 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(100 mg, 0.52 mmol)、ジエタノールアミン(200 mg, 1.9 mmol)および N, N-ジメチルホルムアミド(4 mL)を用いて、化合物 1 5 7 (30 mg, 20 %)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz) δ (ppm): 7.38 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 6.02 (s, 2H),

3.69 (s, 2H), 3.61 (t,  $J = 5.8$  Hz, 2H), 3.52-3.48 (m, 4H), 3.37-3.28 (m, 2H), 2.52 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 1.06 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ); 432  $[M+H]^+$

実施例 157: 2-[2-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-6-エチル-3,5-ジヒドロキシフェニル]-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-(2-メトキシエチル)アセタミド(化合物 158)の合成

(工程 1)

実施例 10 の工程 2 に準じて、実施例 156 の工程 3 にて得られた 2-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-6-エチル-3,5-ジヒドロキシフェニル酢酸(120 mg, 0.35 mmol)から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物(80 mg, 0.52 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(100 mg, 0.52 mmol)、参考例 1 で得られる 2-(2-メトキシエチルアミノ)エタノール(200 mg, 1.7 mmol)および N,N-ジメチルホルムアミド(4 mL)を用いて、化合物 158 (64 mg, 41%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.39 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 6.30 (s, 1H), 6.02 (s, 2H), 3.69 (d,  $J = 4.7$  Hz, 2H), 3.60 (t,  $J = 5.9$  Hz, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.45-3.40 (m, 4H), 3.38-3.28 (m, 2.5H), 3.18-3.13 (m, 2.5H), 2.54 (m, 2H), 1.06 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H)

APCI-MS ( $m/z$ ); 446  $[M+H]^+$

参考例 1: 2-(2-メトキシエチルアミノ)エタノールの合成

2-メトキシエチルアミン(87 mL, 1.0 mol)を水(25 mL)に溶解し、得られた溶液に 2-クロロエタノール(34 mL, 0.50 mol)を 20 分間かけて滴下し、室温で 3 時間攪拌した後、さらに 90°C で 1 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、48% 水酸化ナトリウム水溶液を 15 分間かけて滴下した。反応液を濃縮し、得られた残渣を蒸留し、2-(2-メトキシエチルアミノ)エタノール(12 g, 20%)を得た。

沸点 90-100°C (2.0 mmHg)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 3.64 (t,  $J = 5.2$  Hz, 2H), 3.50 (t,  $J = 5.2$  Hz, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.83-2.78 (m, 4H)

参考例 2: 3-(2-メトキシエチルアミノ)プロパノールの合成

参考例 2 に準じて、2-メトキシエチルアミン(21 mL, 0.24 mol)から、3-クロロプロパノール(6.6 mL, 0.079 mol)および水(3.0 mL)を用いて、3-(2-メトキシエチルアミノ)プロパノール(4.5g, 43%)を得た。

沸点 89-91°C (1.0 mmHg)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 3.80 (t,  $J = 5.5$  Hz, 2H), 3.47 (t,  $J = 5.1$  Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.88 (t,  $J = 5.5$  Hz, 2H), 2.78 (t,  $J = 5.1$  Hz, 2H), 1.70 (m, 2H)

参考例 3 : 2- (3-メトキシプロピルアミノ) エタノールの合成

参考例 2 に準じて、3-メトキシプロピルアミン(15 mL, 0.15 mol)から、3-クロロエタノール(3.0 mL, 0.045 mol)および水(3.0 mL)を用いて、2- (3-メトキシプロピルアミノ) エタノール(2.0g, 33%)を得た。

沸点 85-96°C (1.0 mmHg)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 3.64 (t,  $J = 5.2$  Hz, 2H), 3.46 (t,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.79-2.69 (m, 4H), 1.76 (m, 2H)

参考例 4 : 2- (2-モルホリノエチルアミノ) エタノールの合成

2-モルホリノエチルクロリド・塩酸塩(23 g, 0.12 mol)と2-アミノエタノール(22 mL, 0.36 mol)の混合物を 140°C で 5 時間攪拌した。反応液を室温に冷却した後、水(0.10 L)を加えて、得られた水溶液を塩化ナトリウムで飽和し、クロロホルム(100 mL $\times$ 6)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で濃縮した。得られた残渣を蒸留し、2- (2-モルホリノエチルアミノ) エタノール(3.4 g, 16%)を得た。

沸点 160°C (10 mmHg)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 3.73-3.62 (m, 6H), 2.81-2.72 (m, 4H), 2.51-2.44 (m, 6H)

参考例 5 : N- (2-メトキシエチル) - 2-モルホリノエチルアミンの合成

参考例 4 に準じて、2-モルホリノエチルクロリド・塩酸塩(19 g, 0.10 mol)および2-メトキシエチルアミン(26 mL, 0.30 mol)から、N- (2-メトキシエチル) - 2-モルホリノエチルアミン(7.6 g, 40%)を得た。

沸点 78-82°C (1.0 mmHg)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 3.71 (t,  $J = 4.5$  Hz, 4H), 3.50 (t,  $J = 5.2$  Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.82-2.71 (m, 4H), 2.52-2.43 (m, 6H)

参考例 6 : N, N-ジエチル-N'- (2-ヒドロキシエチル) エチレンジアミンの合成

2- (ジエチルアミノ) エチルクロリド・塩酸塩(18 g, 0.11 mol)と2-アミノエタノール(19 mL, 0.32 mol)の混合物を、120°C で 5 時間攪拌した。反

応液を室温まで冷却し、1.0 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液(40 mL)を加えて、クロロホルム(100 mL×6)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で濃縮した。得られた残渣を蒸留し、N, N-ジエチル-N'- (2-ヒドロキシエチル) エチレンジアミン(7.6 g, 45%)を得た。

沸点 140-152°C (10 mmHg)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 3.63 (m, 2H), 2.80-2.50 (m, 10H), 1.02 (t,  $J = 7.2$  Hz, 6H)

参考例 7 : N, N-ジエチル-N'- (2-メトキシエチル) エチレンジアミンの合成

参考例 6 に準じて、2- (ジエチルアミノ) エチルクロリド・塩酸塩(18 g, 0.10 mol)および 2-メトキシエチルアミン(26 mL, 0.30 mol)から、N, N-ジエチル-N'- (2-メトキシエチル) エチレンジアミン(7.1 g, 38%)を得た。

沸点 45-50°C (26 mmHg)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 3.50 (t,  $J = 5.2$  Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.82-2.48 (m, 10H), 1.01 (t,  $J = 7.2$  Hz, 6H)

参考例 8 : N- (2-メトキシエチル) -N', N'-ジメチルエチレンジアミンの合成

参考例 6 に準じて、2- (ジメチルアミノ) エチルクロリド・塩酸塩(14 g, 0.10 mol)および 2-メトキシエチルアミン(26 mL, 0.30 mol)より、N- (2-メトキシエチル) -N', N'-ジメチルエチレンジアミン(4.7 g, 32%)を得た。

沸点 71-74°C (13 mmHg)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 3.50 (t,  $J = 5.1$  Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.80 (t,  $J = 5.1$  Hz, 2H), 2.71 (t,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 2.42 (t,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 2.22 (s, 6H)

参考例 9 : N- (2-メトキシエチル) -N', N'-ジメチルプロパン-1, 3-ジアミンの合成

参考例 6 に準じて、3- (ジメチルアミノ) プロピルクロリド・塩酸塩(17 g, 0.10 mol)および 2-メトキシエチルアミン(28 mL, 0.32 mol)から、N- (2-メトキシエチル) -N', N'-ジメチルプロパン-1, 3-ジアミン(4.1 g, 24%)を得た。

沸点 40°C (1.0 mmHg)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 3.49 (t,  $J = 5.2$  Hz, 2H), 2.78 (t,  $J = 5.2$  Hz, 2H), 2.65 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.31 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.21 (s, 6H), 1.67 (m, 2H)

参考例 10 : N- (3-メトキシプロピル) -N', N'-ジメチルエチレンジアミンの合成

参考例 4 に準じて、2- (ジメチルアミノ) エチルクロリド・塩酸塩 (9.4 g, 0.065 mol) および 3-メトキシプロピルアミン (20 mL, 0.20 mol) より、N- (3-メトキシプロピル) -N', N'-ジメチルエチレンジアミン (10 g, 42%) を得た。

沸点 80°C (20 mmHg)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 3.44 (t,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.72-2.66 (m, 4H), 2.41 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.21 (s, 6H), 1.77 (m, 2H)

参考例 11 : 2- (フルフリルアミノ) エタノールの合成

(工程 1)

2-アミノエタノール (4.0 mL, 66 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (50 mL) に溶解し、得られた溶液を -10°C に冷却した後、2-ニトロベンゼンスルホンクロリド (12 g, 52 mmol) およびピリジン (4.7 mL, 58 mmol) を滴下して、室温に昇温しながら 50 分間攪拌した。反応液に水 (0.20 L) を加えて酢酸エチル (0.10 L  $\times$  6) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で濃縮し、N- (2-ヒドロキシエチル) -2-ニトロベンゼンスルホンアミド (10 g, 62%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 8.12 (m, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.78-7.72 (m, 2H), 6.04 (t,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 3.72 (t,  $J = 5.2$  Hz, 2H), 3.24 (m, 2H)

(工程 2)

参考例 11 の工程 1 にて得られる N- (2-ヒドロキシエチル) -2-ニトロベンゼンスルホンアミド (15 g, 60 mmol) をジクロロメタン (50 mL) に溶解し、得られた溶液を -10°C に冷却した後、2, 3-ジヒドロ-4H-ピラン (22 mL, 0.24 mol) および p-トルエンスルホン酸・1水和物 (0.42 g, 2.4 mmol) を徐々に加えて 10 分間攪拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム (1.7 g, 20 mmol) を加えた後、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン = 1/1 ~ 1/2) にて精製し、2-ニトロ-N- [2- (テトラヒドロピラン-2-イルオキシ) エチル] ベンゼンスルホンアミド (20 g, 100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 8.14 (m, 1H), 7.87 (m, 1H),

7.75-7.71 (m, 2H), 6.04 (t,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 4.46 (brs, 1H), 3.82-3.28 (m, 6H), 1.78-1.49 (m, 6H)

(工程 3)

参考例 1 1 の工程 2 にて得られた 2-ニトロ-N-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)エチル]ベンゼンスルホンアミド(7.8 g, 24 mmol)をトルエン(0.26 L)に溶解し、得られた溶液にトリフェニルホスフィン(13 g, 48 mmol)、フルフリルアルコール(3.0 mL, 35 mmol)および 40% ジエチルアザジカルボキシレートのトルエン溶液(21 g, 48 mmol)を加えて、室温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=1/10~2/1)にて精製し、N-フルフリル-2-ニトロ-N-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)エチル]ベンゼンスルホンアミドを定量的に得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.97 (m, 1H), 7.66-7.60 (m, 3H), 6.45 (br.s, 1H), 6.27-6.22 (m, 2H), 4.66 (s, 2H), 4.54 (br.s, 1H), 3.86-3.79 (m, 2H), 3.58-3.45 (m, 4H), 1.87-1.51 (m, 6H)

(工程 4)

参考例 1 1 の工程 3 にて得られた N-フルフリル-2-ニトロ-N-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)エチル]ベンゼンスルホンアミド(10 g, 24 mmol)をアセトニトリル(0.10 L)に溶解し、得られた溶液に炭酸セシウム(24 g, 74 mmol)、チオフェノール(3.0 mL, 29 mmol)を加えて、室温から 80℃に昇温しながら 2 時間攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/メタノール/酢酸エチル=15/85)にて精製し、N-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)エチル]フルフリルアミン(3.6 g, 65%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.35 (dd,  $J = 0.8, 1.8$  Hz, 1H), 6.30 (dd,  $J = 1.8, 3.3$  Hz, 1H), 6.18 (d,  $J = 0.8, 3.3$  Hz, 1H), 4.58 (brs, 1H), 3.90-3.82 (m, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.57-3.46 (m, 2H), 2.85-2.80 (m, 2H), 1.87-1.51 (m, 6H)

(工程 5)

参考例 1 1 の工程 4 にて得られた N-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)エチル]フルフリルアミン(0.56 g, 2.5 mmol)に 10% 塩化水素のメタノール溶液(5.0 mL)を加えて室温で 30 分間攪拌した。反応液に炭酸カリウム(1.1 g, 7.8 mmol)を加えて減圧下で濃縮した。得られた残渣に飽和食塩水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で濃縮した。得られた残渣を HP-20 カラムクロマトグラフィー(三菱化成化学工業; 水~アセトニトリル/水=40/60)により精製し、2

ー (フルフリルアミノ) エタノール(61 mg, 18%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.43 (dd,  $J = 0.8, 2.0$  Hz, 1H), 6.34 (dd,  $J = 2.0, 3.2$  Hz, 1H), 6.27 (dd,  $J = 0.8, 3.2$  Hz, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.64 (t,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 2.71 (t,  $J = 5.6$  Hz, 2H)

参考例 1 2 : 4- (メチルスルホニル) ピペリジンの合成

(工程 1)

4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(2.5 g, 12 mmol)、トリエチルアミン(2.1 mL, 15 mmol)をジクロロメタン(30 mL)に溶解し、得られた溶液にメタンスルホニルクロリド(1.2 mL, 15 mmol)のジクロロメタン(10 mL)溶液を加えて室温まで昇温しながら 4 時間攪拌した。反応液に水(50 mL)を加えて 30 分間攪拌した後、分液した。有機層を 0.50 mol/L 塩酸(40 mL $\times$ 2)および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で濃縮した。得られた残渣に酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒(15 mL, 酢酸エチル/ヘキサン = 1/2)を加えることにより析出した固体を濾取し、4- (メチルスルホニルオキシ) ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(3.1 g, 90%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 4.88 (m, 1H), 3.75-3.66 (m, 2H), 3.35-3.25 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.02-1.75 (m 4H), 1.46 (s, 9H)

(工程 2)

参考例 1 2 の工程 1 にて得られた 4- (メチルスルホニルオキシ) ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(2.9 g, 10 mmol)を N, N-ジメチルホルムアミド(15 mL)に溶解し、得られた溶液にナトリウムチオメトキシド(1.6 g, 23 mmol)を加えて 80 $^{\circ}\text{C}$ で 15 時間攪拌した。反応液に水(20 mL)を加えてジエチルエーテル(50 mL $\times$ 4)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で濃縮し、4- (メチルスルファニル) ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 4.01-3.87 (m, 3H), 3.49 (m, 1H), 2.95-2.80 (m, 2H), 2.74-2.62 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.02-1.75 (m 2H), 1.46 (s, 9H)

(工程 3)

参考例 1 2 の工程 2 にて得られる 4- (メチルスルファニル) ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルをメタノール(24 mL)に溶解し、得られた溶液を 4 $^{\circ}\text{C}$ に冷却した後、オキソン®(13 g, 21 mmol)の水(15 mL)溶液を加えて 4.5 時間攪拌した。反応混合物に水(20 mL)を加えて酢酸エチル(60 mL $\times$ 4)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン



=1/1～酢酸エチル)にて精製し、4-(メチルスルホニル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(2.4 g, 88%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 4.31 (m, 2H), 3.02-2.92 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.80-2.71 (m, 2H), 2.15-2.10 (m, 2H), 1.79-1.65 (m, 2H), 1.46 (s, 9H)

#### (工程 4)

参考例 12 の工程 3 にて得られた 4-(メチルスルホニル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(2.4 g, 9.0 mmol)を酢酸エチル(16 mL)に溶解し、得られた溶液に 4.0 mol/L 塩化水素のジオキサン溶液(12 mL)を加えて 3 時間攪拌した。析出した固体を濾取し、4-(メチルスルホニル)ピペリジン(1.4 g, 76%)を得た。

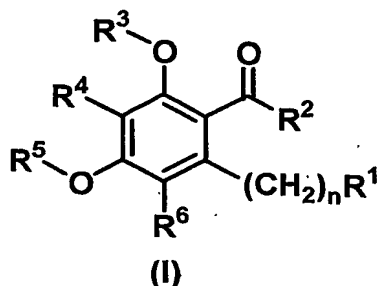
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 3.41-3.31 (m, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.97-2.82 (m, 2H), 2.18-2.13 (m, 2H), 1.92-1.73 (m, 2H) .

#### 産業上の利用可能性

本発明により、ベンゾイル化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する Hsp90 ファミリー蛋白質阻害剤などが提供される。

## 請求の範囲

## 1. 一般式(I)



[式中、 $n$  は 0～10 の整数を表し、

$R^1$  は水素原子、ヒドロキシ、シアノ、カルボキシ、ニトロ、ハロゲン、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルコシカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルカノイルオキシ、置換もしくは非置換の複素環アルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアリールスルホニル、置換もしくは非置換の複素環基、 $CONR^7R^8$  (式中、 $R^7$  および  $R^8$  は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換の複素環アルキルまたは置換もしくは非置換のアロイルを表すか、または  $R^7$  と  $R^8$  が隣接する窒素原子と一緒になって置換もしくは非置換の複素環基を形成する) または  $NR^9R^{10}$  (式中、 $R^9$  および  $R^{10}$  はそれぞれ前記  $R^7$  および  $R^8$  と同義である) を表し、

$R^2$  は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表し、

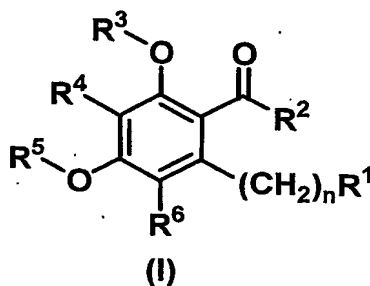
$R^3$  および  $R^5$  は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアラルキルまたは置換もしくは非置換のアロイルを表し、

$R^4$  および  $R^6$  は同一または異なって、水素原子、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキル、アミノ、低級

アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、カルボキシ、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアリールオキシ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、置換もしくは非置換のアラルキルまたは置換もしくは非置換の複素環アルキルを表す]

で表されるベンゾイル化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬理的に許容される塩を有効成分として含有するヒートショックプロテイン 90 (Hsp90) ファミリー蛋白質阻害剤。

## 2. 一般式(I)



(式中、 $n$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  および  $R^6$  はそれぞれ前記と同義である)で表されるベンゾイル化合物またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する Hsp90 ファミリー蛋白質阻害剤。

3.  $R^1$  が水素原子、ヒドロキシ、シアノ、カルボキシ、ニトロ、ハロゲン、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルカノイルオキシ、置換もしくは非置換の複素環アルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアリールスルホニル、 $CONR^7R^8$  (式中、 $R^7$  および  $R^8$  はそれぞれ前記と同義である) または  $NR^9R^{10}$  (式中、 $R^9$  および  $R^{10}$  はそれぞれ前記と同義である) である請求の範囲 1 または 2 記載の Hsp90 ファミリー蛋白質阻害剤。

4.  $R^1$  が置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換の複素環アルキル、置換もしくは非置換のアリール、 $CONR^7R^8$  (式中、 $R^7$  および  $R^8$  はそれぞれ前記と同義である) または  $NR^9R^{10}$  (式中、 $R^9$  および  $R^{10}$  はそれぞれ前記と同義である) である請求の範囲 1 または 2 記載の Hsp90 ファミリー蛋白質阻害剤。

5.  $R^1$  が  $CONR^7R^8$  (式中、 $R^7$  および  $R^8$  はそれぞれ前記と同義である) である請求の範囲 1 または 2 記載の Hsp90 ファミリー蛋白質阻害剤。

6.  $R^2$  が置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基である請求の範囲 1 ～ 5 のいずれかに記載の Hsp90 ファミリー蛋白質阻害剤

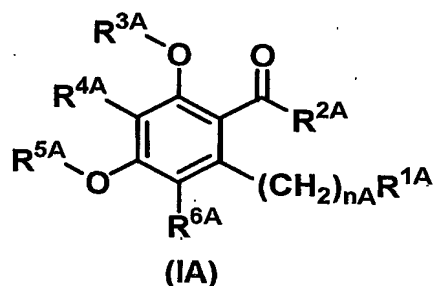
7.  $R^4$  が水素原子、ヒドロキシまたはハロゲンである請求の範囲 1 ～ 6 のいずれかに記載の Hsp90 ファミリー蛋白質阻害剤。

8.  $R^3$  および  $R^5$  が同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルカノイルまたは置換もしくは非置換のアロイルである請求の範囲 1 ～ 7 のいずれかに記載の Hsp90 ファミリー蛋白質阻害剤。

9.  $R^3$ 、 $R^4$  および  $R^5$  が水素原子である請求の範囲 1 ～ 6 のいずれかに記載の Hsp90 ファミリー蛋白質阻害剤。

10.  $R^6$  が水素原子、低級アルキル、ハロゲンまたはアリールである請求の範囲 1 ～ 9 のいずれかに記載の Hsp90 ファミリー蛋白質阻害剤。

11. 一般式(IA)



[式中、 $nA$  は 1～5 の整数を表し、

$R^{1A}$  は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換の複素環アルキル、置換もしくは非置換のアリール、 $\text{CONR}^7\text{R}^8$  (式中、 $R^7$  および  $R^8$  はそれぞれ前記と同義である) または  $\text{NR}^9\text{R}^{10}$  (式中、 $R^9$  および  $R^{10}$  はそれぞれ前記と同義である) を表し、

$R^{2A}$  は置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表し、

$R^{3A}$  および  $R^{5A}$  は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアラルキルまたは置換もしくは非置換のアロイルを表し、

$R^{4A}$  は水素原子、ヒドロキシまたはハロゲンを表し、

R<sup>6A</sup> は水素原子、ハロゲン、シアノ、ニトロ、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキル、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、カルボキシ、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアリールオキシ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、置換もしくは非置換のアラルキルまたは置換もしくは非置換の複素環アルキルを表すが、

ただし、

(i) R<sup>3A</sup> および R<sup>5A</sup> がメチルであり、R<sup>4A</sup> および R<sup>6A</sup> が水素原子であり、かつ

-(CH<sub>2</sub>)<sub>nA</sub>R<sup>1A</sup> が

(a) メトキシカルボニルメチルであるとき、

R<sup>2A</sup> は 2, 4, 6-トリメトキシ-5-メトキシカルボニル-3-ニトロフェニル、3-シアノ-2, 4, 6-トリメトキシフェニル、5-シアノ-2-エトキシ-4, 6-ジメトキシ-3-ニトロフェニル、2, 6-ジメトキシフェニル、2-クロロ-6-メトキシフェニルおよび 2-クロロ-4, 6-ジメトキシ-5-メトキシカルボニル-3-ニトロフェニルから選ばれる基ではなく、

(b) エトキシカルボニルメチルであるとき、

R<sup>2A</sup> は 2, 4, 6-トリメトキシ-3-メトキシカルボニルフェニルではなく、

(c) N, N-ジメチルアミノメチルであるとき、

R<sup>2A</sup> はフェニルではなく、

(ii) R<sup>3A</sup>、R<sup>4A</sup>、R<sup>5A</sup> および R<sup>6A</sup> が水素原子であり、かつ

-(CH<sub>2</sub>)<sub>nA</sub>R<sup>1A</sup> が、

(a) 2-(アセトキシメチル)ヘプチル、3-オキソペンチルまたはペンチルであるとき、

R<sup>2A</sup> は 6-ヒドロキシ-4-メトキシ-3-メトキシカルボニル-2-ペンチルフェニルではなく、

(b) 3-オキソペンチルであるとき、

R<sup>2A</sup> は 3-ベンジルオキシカルボニル-6-ヒドロキシ-4-メトキシ-2-ペンチルフェニルおよび 3-カルボキシ-6-ヒドロキシ-

4-メトキシ-2-ペンチルフェニルから選ばれる基ではなく、

(c)  $n$ -プロピルであるとき、

$R^{2A}$  は 2, 4-ジヒドロキシ-6-[(4-ヒドロキシ-2-オキソピラン-6-イル)メチル]フェニルではなく、

(iii)  $R^{3A}$  および  $R^{4A}$  が水素原子であり、 $R^{5A}$  がメチルであり、 $R^{6A}$  がメトキシカルボニルであり、かつ  $(CH_2)_nAR^{1A}$  がペンチルであるとき、

$R^{2A}$  は、6-[2-(アセトキシメチル)ヘプチル]-2, 4-ジヒドロキシフェニル、2, 4-ジヒドロキシ-6-ペンチルフェニルおよび 2, 4-ジヒドロキシ-6-(3-オキソペンチル)フェニルから選ばれる基ではなく、

(iv)  $R^{3A}$  および  $R^{5A}$  がベンジルであり、 $R^{4A}$  および  $R^{6A}$  が水素原子であり、かつ  $(CH_2)_nAR^{1A}$  が 3-オキソペンチルであるとき、

$R^{2A}$  は 6-ベンジルオキシ-4-メトキシ-3-メトキシカルボニル-2-ペンチルフェニルおよび 6-ベンジルオキシ-3-ベンジルオキシカルボニル-4-メトキシ-2-ペンチルフェニルから選ばれる基ではなく、

(v)  $R^{3A}$  がベンジルであり、 $R^{4A}$  が水素原子であり、 $R^{5A}$  がメチルであり、 $(CH_2)_nAR^{1A}$  がペンチルであり、かつ  $R^{6A}$  がメトキシカルボニルまたはベンジルオキシカルボニルであるとき、

$R^{2A}$  は 2, 4-ビス(ベンジルオキシ)-6-(3-オキソペンチル)フェニルではなく、

(vi)  $R^{3A}$  および  $R^{4A}$  が水素原子であり、 $R^{5A}$  がメチルであり、 $(CH_2)_nAR^{1A}$  がペンチルであり、かつ  $R^{6A}$  がカルボキシまたはベンジルオキシカルボニルであるとき、

$R^{2A}$  は 2, 4-ジヒドロキシ-6-(3-オキソペンチル)フェニルではなく、

(vii)  $R^{3A}$ 、 $R^{4A}$  および  $R^{6A}$  が水素原子であり、 $R^{5A}$  が  $n$ -プロピルであり、かつ  $(CH_2)_nAR^{1A}$  が 5-(1, 1-ジメチルプロピル)-4-(2-ヒドロベンゾトリアゾール-2-イル)-2-ヒドロキシフェニルメチルであるとき、

$R^{2A}$  はフェニルではない]

で表されるベンゾイル化合物またはその薬理学的に許容される塩。

12.  $R^{2A}$  が置換もしくは非置換の芳香族複素環基、1~3の置換基で置

換されたアリールまたはアリールである請求の範囲 11 記載のベンゾイル化合物またはその薬理学的に許容される塩。

13.  $R^{3A}$  および  $R^{5A}$  が同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアロイルまたは置換もしくは非置換の低級アルケニルである請求の範囲 11 または 12 記載のベンゾイル化合物またはその薬理学的に許容される塩。

14.  $R^{3A}$ 、 $R^{4A}$  および  $R^{5A}$  が水素原子である請求の範囲 11 または 12 記載のベンゾイル化合物またはその薬理学的に許容される塩。

15.  $R^{1A}$  が  $CONR^7R^8$  (式中、 $R^7$  および  $R^8$  はそれぞれ前記と同義である) である請求の範囲 11 ~ 14 のいずれかに記載のベンゾイル化合物またはその薬理学的に許容される塩。

16.  $R^{6A}$  が水素原子、低級アルキル、ハロゲンまたはアリールである請求の範囲 11 ~ 15 のいずれかに記載のベンゾイル化合物またはその薬理学的に許容される塩。

17. 請求の範囲 11 ~ 16 のいずれかに記載のベンゾイル化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬。

18. 請求の範囲 11 ~ 16 のいずれかに記載のベンゾイル化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬。

19. 請求の範囲 11 ~ 16 のいずれかに記載のベンゾイル化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する Hsp90 ファミリー蛋白質阻害剤。

20. 請求の範囲 11 ~ 16 のいずれかに記載のベンゾイル化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する Hsp90 ファミリー蛋白質阻害剤。

21. 請求の範囲 11 ~ 16 のいずれかに記載のベンゾイル化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する Hsp90 ファミリー蛋白質または Hsp90 ファミリー蛋白質が結合する蛋白質 (Hsp90 client protein) が関与する疾患の治療剤。

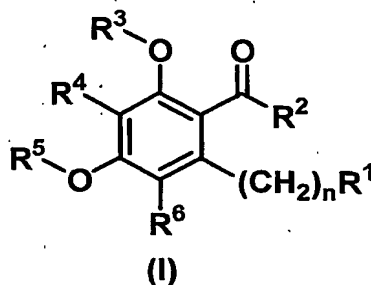
22. 請求の範囲 11 ~ 16 のいずれかに記載のベンゾイル化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する Hsp90 ファミリー蛋白質または Hsp90 ファミリー蛋白質が結合する蛋白質 (Hsp90 client protein) が関与する疾患の治療剤。

23. 請求の範囲 11 ~ 16 のいずれかに記載のベンゾイル化合物も

しくはそのプロドラッグまたはそれらの薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する抗腫瘍剤。

24. 請求の範囲 11 ~ 16 のいずれかに記載のベンゾイル化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する抗腫瘍剤。

25. 一般式(I)

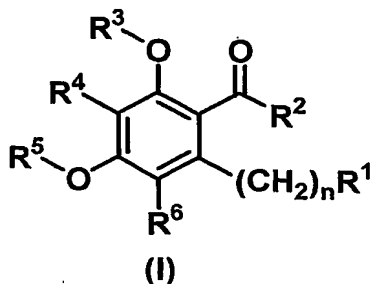


(式中、 $n$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  および  $R^6$  はそれぞれ前記と同義である) で表されるベンゾイル化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬理学的に許容される塩の有効量を投与することを特徴とするヒートショックプロテイン 90 (Hsp90) ファミリー蛋白質を阻害する方法。

26. 請求の範囲 11 ~ 16 のいずれかに記載のベンゾイル化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬理学的に許容される塩の有効量を投与することを特徴とする Hsp90 ファミリー蛋白質または Hsp90 ファミリー蛋白質が結合する蛋白質 (Hsp90 client protein) が関与する疾患の治療方法。

27. 請求の範囲 11 ~ 16 のいずれかに記載のベンゾイル化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬理学的に許容される塩の有効量を投与することを特徴とする悪性腫瘍の治療方法。

28. ヒートショックプロテイン 90 (Hsp90) ファミリー蛋白質阻害剤の製造のための一般式(I)



(式中、 $n$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  および  $R^6$  はそれぞれ前記と同義である) で表されるベンゾイル化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬理学的に許容される塩の使用。



29. Hsp90 ファミリー蛋白質阻害剤の製造のための請求の範囲 11 ~ 16 のいずれかに記載のベンゾイル化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬理学的に許容される塩の使用。

30. Hsp90 ファミリー蛋白質または Hsp90 ファミリー蛋白質が結合する蛋白質 (Hsp90 client protein) が関与する疾患の治療剤の製造のための請求の範囲 11 ~ 16 のいずれかに記載のベンゾイル化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬理学的に許容される塩の使用。

31. 抗腫瘍剤の製造のための請求の範囲 11 ~ 16 のいずれかに記載のベンゾイル化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬理学的に許容される塩の使用。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/008494

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07C49/84, 69/738, 235/78, 205/45, C07D207/12, 211/42, 211/22, 211/60, 295/12, 295/08, 207/12, C07D207/27, 213/50, 239/42, 295/18, 211/62, 211/52, 211/54, 211/58, 213/40, A61K31/5375,  
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07C49/84, 69/738, 235/78, 205/45, C07D207/12, 211/42, 211/22, 211/60, 295/12, 295/08, 207/12, C07D207/27, 213/50, 239/42, 295/18, 211/62, 211/52, 211/54, 211/58, 213/40, A61K31/5375,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	COMBER, M.F. et al., 'Depsidone Synthesis. Part 24. The Synthesis of Epiphorellic Acid 2.', J.Chem.Soc.Perkin Trans.I., 1989, No.3, pages 441 to 448 (particularly, compounds 14 to 18)	11-14,16 1-10,15, 17-24,28-31
X A	COLL G. et al., 'Stereoselective Photocyclization of Some Phenolic, Highly Congested Benzophenones and Bezaldehydes.', J.Org.Chem., 1992, Vol.57, No.23, pages 6222 to 6231 (particularly, compound 4a-e)	11-13,16 1-10,14,15, 17-24,28-31
X A	SALA T. et al., 'Depsidone Synthesis. Part 16. Benzophenone-Grisa-3', 5'-diene-2', 3-dione-Depsidone Interconversion', J.Chem.Soc.Perkin Trans.I., 1981, No.3, pages 855 to 869 (particularly compound 80)	11-13,16 1-10,14,15, 17-24,28-31

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
02 September, 2004 (02.09.04)

Date of mailing of the international search report  
21 September, 2004 (21.09.04)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/008494

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02/36075 A2 (SLOAN-KETTERING INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH), 10 May 2002 (10.05.02), & EP 1335920 A2 & US 2004/102458 A1 & JP 2004-514660 A	1-24,28-31
A	WO 00/53169 A2 (THE UNITED STATES OF AMERICA, represented by THE SECRETARY DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES), 14 September, 2000 (14.09.00), & EP 1161231 A2 & JP 2003-523313 A	1-24,28-31
A	JP 2001-525824 A (Sloan Kettering Institute for Cancer Research), 11 December, 2001 (11.12.01), & WO.98/51702 A1 & EP 1023315 A1 & US 6670348 B1	1-24,28-31
A	WO 01/30341 A1 (Japan as represented by president of National Cancer Center), 03 May, 2001 (03.05.01), & AU 200079570 A	1-24,28-31

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/008494

## Box No. II

### Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 25-27

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

The inventions as set forth in claims 25 to 27 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT (continued to extra sheet.)

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box No. III

### Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

#### Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2004/008494

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl<sup>7</sup> 31/40, 31/4406, A61K31/4409, 31/12, 31/165, 31/216, 31/506,  
31/495, 31/445, 31/451, 31/5377, A61P43/00, 35/00

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national  
classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

Int.Cl<sup>7</sup> 31/40, 31/4406, A61K31/4409, 31/12, 31/165, 31/216, 31/506,  
31/495, 31/445, 31/451, 31/5377, A61P43/00, 35/00

Minimum documentation searched (classification system followed by  
classification symbols)

Continuation of Box No.II-1 of continuation of first sheet (2)  
and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>7</sup> C07C49/84, 69/738, 235/78, 205/45, C07D207/12, 211/42, 211/22, 211/60, 295/12, 295/08, 207/12, C07D207/27, 213/50, 239/42, 295/18, 211/62, 211/52, 211/54, 211/58, 213/40, A61K31/5375, 31/40, 31/4406, A61K31/4409, 31/12, 31/165, 31/216, 31/506, 31/495, 31/445, 31/451, 31/5377, A61P43/00, 35/00

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>7</sup> C07C49/84, 69/738, 235/78, 205/45, C07D207/12, 211/42, 211/22, 211/60, 295/12, 295/08, 207/12, C07D207/27, 213/50, 239/42, 295/18, 211/62, 211/52, 211/54, 211/58, 213/40, A61K31/5375, 31/40, 31/4406, A61K31/4409, 31/12, 31/165, 31/216, 31/506, 31/495, 31/445, 31/451, 31/5377, A61P43/00, 35/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	COMBER, M.F. et al., 'Depsidone Synthesis. Part 24. The Synthesis of Epiphorellic Acid 2.', J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1989, No. 3, p. 441-448 (特に、化合物14-18)	11-14, 16 1-10, 15, 17-24, 28-31
X A	COLL G. et al., 'Stereoselective Photocyclization of Some Phenolic, Highly Congested Benzophenones and Benzaldehydes.', J. Org. Chem., 1992, Vol. 57, No. 23, p. 6222-6231 (特に、化合物4a-e)	11-13, 16 1-10, 14, 15, 17-24, 28-31

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献  
「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

02.09.2004

国際調査報告の発送日

21.9.2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

松本 直子

4 H

9546

電話番号 03-3581-1101 内線 3443

## C (続き) 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	SALA T. et al., 'Depsidone Synthesis. Part 16. Benzophenone-Grisa-3',5'-diene-2',3-dione-Depsidone Interconversion', J. Chem. Soc. Perkin Trans. I., 1981, No.3, p.855-869 (特に、化合物80)	11-13, 16 1-10, 14, 15, 17-24, 28-31
A	WO 02/36075 A2 (SLOAN-KETTERING INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH), 10.05.2002 & EP 1335920 A2 & US 2004/102458 A1 & JP 2004-514660 A	1-24, 28-31
A	WO 00/53169 A2 (THE UNITED STATES OF AMERICA, represented by THE SECRETARY DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES), 14.09.2000 & EP 1161231 A2 & JP 2003-523313 A	1-24, 28-31
A	JP 2001-525824 A (スローン-ケッタリング インスティテュート フォー キャンサー リサーチ), 11.12.2001 & WO 98/51702 A1 & EP 1023315 A1 & US 6670348 B1	1-24, 28-31
A	WO 01/30341 A1 (国立がんセンター総長が代表する日本国), 03.05.2001 & AU 200079570 A	1-24, 28-31

## 第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 25-27 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。  
つまり、  
請求の範囲 25-27 は、治療による人体の処置方法に関するものであり、PCT 17条(2)(a)(i) 及び PCT 規則 39.1(iv) の規定により、この国際調査機関が国際調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4(a) の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるときの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**